

UNIVERSITE DE LIEGE
Faculté de Psychologie et des Sciences de l'Education

**EXPLORATION DE L'EXISTENCE DE PROCESSUS EXECUTIFS
DISTINCTS ET DE LEURS BASES CEREBRALES**

Une approche neuropsychologique et par imagerie fonctionnelle cérébrale

Fabienne Collette
Chercheur Qualifié du FNRS

Département des Sciences Cognitives - Université de Liège
et
Centre de Recherche du Cyclotron - Université de Liège

Thèse présentée en vue de l'obtention du grade
d'Agrégé de l'Enseignement Supérieur
2006-2007

UNIVERSITE DE LIEGE
Faculté de Psychologie et des Sciences de l'Education

Le présent mémoire peut être livré à l'impression

Liège, le 16 janvier 2007

Le secrétaire de la Faculté
(s) D. LAFONTAINE

Le doyen de la Faculté
(s) M. BORN

Le secrétaire du Jury
(s) M. VAN DER LINDEN

Article 6 de l'Arrêté Royal du 10 mars 1931 appliquant la loi du 21 mai 1929 sur la collation des grades académiques et le programme des examens universitaires :

« En aucun cas, les opinions de l'auteur ne peuvent être considérés, par le fait de l'autorisation d'impression de la dissertation, comme étant celle du Jury ou de l'Université ».

UNIVERSITE DE LIEGE
Faculté de Psychologie et des Sciences de l'Education

**EXPLORATION DE L'EXISTENCE DE PROCESSUS EXECUTIFS
DISTINCTS ET DE LEURS BASES CEREBRALES**

Une approche neuropsychologique et par imagerie fonctionnelle cérébrale

Fabienne Collette
Chercheur Qualifié du FNRS

Sous la direction de Martial Van der Linden
Co-promoteur : Thierry Meulemans

Jury de thèse composé de Martial Van der Linden, Thierry Meulemans, Serge Brédart, Eric
Salmon, Pierre Maquet, Francis Eustache, Michel Isingrini

Thèse présentée en vue de l'obtention du grade
d'Agrégé de l'Enseignement Supérieur
2006-2007

REMERCIEMENTS

Si la finalisation de la rédaction d'une thèse constitue un travail individuel, il convient de souligner que les résultats qui y sont présentés résultent de la collaboration d'un ensemble de personnes, dont chacune a apporté sa contribution spécifique qu'il convient de souligner.

Martial Van der Linden est le promoteur de ce travail. Qu'il me soit tout d'abord permis de le remercier pour l'orientation qu'il a donné à ma vie professionnelle en me faisant découvrir, durant mes études, le domaine de la neuropsychologie, et en m'offrant par la suite l'opportunité d'entamer une carrière de chercheur sous sa direction. Ses connaissances immenses, sa rigueur scientifique, son enthousiasme et son goût pour la controverse ont été des stimulants particulièrement efficaces durant ces années.

Dès mon mandat d'aspirant FNRS, j'ai eu l'opportunité de travailler en collaboration avec le Centre de Recherche du Cyclotron (CRC), et plus particulièrement Eric Salmon, qui m'a patiemment initié aux joies de la SPM et des circonvolutions cérébrales. Je tiens tout particulièrement à le remercier de son soutien et de sa complicité depuis ce moment.

Plus récemment, suite à l'arrivée de l'IRMf au CRC, j'ai été amenée à collaborer avec Pierre Maquet. Un de mes grands regrets sera d'avoir manqué de temps pour finaliser les premières études issues de cette collaboration afin les inclure dans cette thèse. Malgré les souvenirs douloureux liés au caractère totalement hermétique (et qui risque de le rester) de Matlab et Cogent à mes yeux, j'espère que ces collaborations se poursuivront dans l'avenir.

Mes remerciements s'adressent également aux autres membres de ce jury qui ont accepté de consacrer une partie de leur temps à la lecture et à l'évaluation de ce travail : Thierry Meulemans et Serge Brédart, en tant que membres internes, et dont j'ai pu apprécier les connaissances scientifiques et la disponibilité tout au long de ces années ; Francis Eustache et Michel Isingrini en tant que membres étrangers, et ce malgré leur agenda chargé.

Certains travaux de cette thèse sont issus de collaborations inter-universitaires. Dans ce contexte, je tiens à souligner tout particulièrement l'apport d'Hélène Amieva, Sylvie Belleville et Xavier Delbeuck. Je tiens également à remercier Steve Majerus pour les projets que nous avons menés ensemble ces dernières années, mais qui n'ont pu être développés dans le cadre de ce travail.

Je tiens également à remercier les membres du service de neuropsychologie pour m'avoir permis de m'isoler ces 4 derniers mois, et tout particulièrement (par ordre alphabétique), Corinne Stéphane et Sylvie, pour leur amitié de longue date. Je remercie également Marie-Jo pour la lecture finale de ce travail et la traque aux fautes d'orthographe. Il convient également d'attribuer une mention spéciale à Philippe Peigneux, malgré son exil récent à Bruxelles.

Il me paraît également indispensable de remercier tous les participants qui ont gentiment accepté de se soumettre à une série d'examens longs et fastidieux. Merci également aux étudiants qui ont directement contribué à la réalisation de certaines des études reprises dans ce travail.

Un grand nombre de personnes ont participé de façon plus indirecte à la finalisation de ce travail, il serait trop long de les citer toutes (au risque d'en oublier...). Je me contenterais donc d'épingler ma petite sœur, pour les promesses de hamac en Mauritanie (et pour tout le reste, évidemment), Céline, toujours présente au bout d'ICQ en cas déprime, les « filles du jeudi », pour me rappeler régulièrement qu'il y a autre chose que la recherche dans la vie, Philippe, dont le soutien inconditionnel et la présence attentive m'ont permis de surmonter de nombreux moments de découragements, et également Julien, pour une complicité résistante à de nombreux aléas.

Je tiens finalement à exprimer ma reconnaissance aux différentes institutions qui ont apporté un soutien à nos travaux, et particulièrement au Fonds National pour la Recherche Scientifique, à la Fondation Médicale Reine Elisabeth de Belgique, aux Services du Premier Ministre (programme pôles d'attraction interuniversitaires, Services fédéraux des affaires scientifiques, techniques et culturelles) et à l'Université de Liège.

Table des matières

Avant propos	3
Introduction Théorique	5
Chapitre 1. Le modèle de mémoire de travail de Baddeley.....	7
1. Les systèmes de maintien temporaire de l'information.....	8
1.1. La boucle phonologique	8
1.2. Le registre visuo-spatial	9
1.3. Le buffer épisodique	10
2. L'administrateur central	11
2.1. Le modèle de contrôle attentionnel de Norman et Shallice.....	12
2.2. Les déficits du système de supervision attentionnel.....	12
2.3. Les différentes fonctions de l'administrateur central ou du SAS	13
3. Conclusion	14
Chapitre 2. Le fonctionnement exécutif.....	15
1. Définition et caractéristiques du fonctionnement exécutif	16
1.1. La classification de Rabbit (1997).....	16
1.2. Vers un fractionnement du fonctionnement exécutif	17
1.3. Conclusion	21
2. Les substrats cérébraux du fonctionnement exécutif.....	21
2.1. Etudes neuropsychologiques de patients cérébro-lésés	21
2.2. Etudes en imagerie cérébrale fonctionnelle de sujets sains.....	23
2.2.1. Dissociation des fonctions de stockage et de traitement	24
2.2.2. Les substrats cérébraux sous-tendant des tâches exécutives multi-déterminées.....	25
2.2.3. Exploration des régions cérébrales sous-tendant des processus spécifiques	26
2.2.3.1. Les substrats cérébraux du processus de mise à jour.....	26
2.2.3.2. Les substrats cérébraux du processus de flexibilité.....	28
2.2.3.3. Les substrats cérébraux du processus d'inhibition	30
2.2.3.4. Les substrats cérébraux du processus de coordination de tâches doubles	33
2.2.4. Le déroulement temporel de l'activité cérébrale lors de tâches exécutives	34
2.2.5. Conclusions	36
Chapitre 3. L'étude du fonctionnement exécutif : conclusions et limitations	39
Données expérimentales	45
1. Données neuropsychologiques.....	47
1.1. Fonctionnement exécutif et maladie d'Alzheimer	49
1.2. Dissociation entre processus d'inhibition et de manipulation de l'information en mémoire de travail dans la maladie d'Alzheimer.....	53
1.3. Spécificité des troubles d'inhibition dans le vieillissement normal et la maladie d'Alzheimer	57
Temps de réponse.....	60
1.4. Comparaison des capacités d'inhibition dans la maladie d'Alzheimer et la démence fronto-temporale	63
1.5. Les substrats cérébraux des troubles d'inhibition cognitive dans la maladie d'Alzheimer	67

1.6. La maladie d'Alzheimer en tant que syndrome de déconnexion.....	71
1.6.1. Données issues de la neuropathologie.....	71
1.6.2. Données issues de l'électrophysiologie.....	72
1.6.3. Données issues de l'imagerie cérébrale.....	73
1.6.4. Données issues de la neuropsychologie	74
1.6.5. Conclusion	75
1.7. Troubles d'inhibition comportementale dans la démence fronto-temporale	77
2. Données d'imagerie cérébrale.....	81
2.1. Exploration des régions cérébrales communes et spécifiques à différentes tâches exécutives.....	83
2.1.1. Le processus de mise à jour.....	83
2.1.2. Le processus de flexibilité.....	90
2.1.3. Le processus d'inhibition	95
2.2. L'unité et la diversité des substrats cérébraux de différents processus exécutifs	99
2.3. Exploration des substrats cérébraux du processus de coordination de tâches doubles	107
2.4. Les substrats cérébraux associées aux processus d'inhibition sémantique	117
Discussion générale et perspectives	123
References.....	137
Annexes.....	169

AVANT PROPOS

Le fonctionnement exécutif représente un ensemble de processus cognitifs de haut niveau qui interviennent lors de situations complexes ou nouvelles, en particulier lorsque les habiletés cognitives surappries ne sont plus suffisantes. Depuis les travaux initiaux sur le rôle des lobes frontaux dans la régulation du comportement et des processus intellectuels (pour une présentation historique, voir Seron, Van der Linden & Andrès, 1999), un nombre impressionnant d'études se sont intéressées aux caractéristiques et au mode de fonctionnement des processus cognitifs regroupés sous le label « exécutif ». Ainsi, il est maintenant relativement bien établi que ces processus représentent une série de fonctions indépendantes (telles que par exemple la flexibilité ou l'inhibition), dépendant d'un réseau cérébral distribué incluant tant des régions antérieures que postérieures.

Cependant, de nombreuses questions restent non résolues à ce jour concernant ces processus. Par conséquent, l'objectif de ce travail de thèse était de poursuivre l'exploration de certains aspects du fonctionnement exécutif. Cette thèse se compose de deux parties. Une première partie « Introduction Théorique » replace l'origine et l'évolution de ce concept en regard du modèle de mémoire de travail de Baddeley et Hitch (1974, voir également Baddeley, 1986) et fait également le point sur les connaissances actuelles concernant ces processus, et cela dans les domaines de la psychologie cognitive, de la neuropsychologie et de l'imagerie cérébrale fonctionnelle. La seconde partie « Données expérimentales » consiste en la présentation d'une série d'études que nous avons réalisées afin de (1) mettre en évidence la présence de dissociations entre différents processus exécutifs dans les maladies neurodégénératives (et plus particulièrement la maladie d'Alzheimer) et (2) déterminer le rôle respectif des régions frontales et pariétales dans la mise en œuvre de ces processus. L'ensemble des données présentées dans ce travail provient de travaux de recherche qui ont été publiés ou sont actuellement soumis pour publication. Ces travaux sont rassemblés *in extenso* à la fin de ce volume.

La première partie de nos travaux a porté sur l'exploration du fonctionnement exécutif dans la maladie d'Alzheimer, et plus particulièrement sur la recherche de l'existence de dissociations entre processus. Nous avons tout d'abord effectué une revue de la littérature sur ce thème, qui a effectivement mis en évidence la présence d'une atteinte exécutive importante chez ces patients (Section 1.1). Cependant, sur base des travaux réalisés à ce jour dans le domaine, il n'est pas possible de déterminer si le dysfonctionnement exécutif est généralisé dans cette maladie, ou si seules certaines fonctions bien particulières sont altérées. Afin de répondre à cette question, nous avons évalué la performance d'un groupe de patients lors de la réalisation d'épreuves cognitives mettant en jeu deux processus exécutifs considérés comme clairement distincts, la manipulation de l'information et l'inhibition d'informations non pertinentes (Section 1.2). Par la suite, nous nous sommes plus particulièrement intéressés aux capacités d'inhibition, considérées comme altérées de façon particulièrement précoce dans le décours de la maladie d'Alzheimer. Ainsi, nous avons comparé, dans un même groupe de patients, l'intégrité de différents processus d'inhibition (Section 1.3), et nous avons également comparé les capacités d'inhibition des patients Alzheimer avec celles de patients présentant une démence frontotemporale (Section 1.4). En effet, cette maladie neurodégénérative se caractérise, contrairement à la maladie d'Alzheimer, par une atteinte prédominante des régions frontales, et nous pouvions donc supposer l'existence de dissociations entre la performance exécutive de ces deux groupes de patients.

Ayant mis clairement en évidence l'existence de troubles exécutifs dans la maladie d'Alzheimer, nous avons tenté d'en déterminer les substrats neurobiologiques. Pour ce faire, nous avons tout d'abord contrasté la performance exécutive de patients présentant un hypométabolisme frontal manifeste (en plus de l'atteinte classique des carrefours associatifs postérieurs) à celle de patients

présentant uniquement une atteinte des carrefours postérieurs. Les résultats obtenus ont été interprétés comme reflétant un syndrome de déconnexion et non une atteinte frontale diffuse (Section 1.5). Des arguments de différents types (neuropathologiques, électrophysiologiques, d'imagerie fonctionnelle et neuropsychologiques) étayant l'hypothèse de la maladie d'Alzheimer en tant que syndrome de déconnexion ont été présentés et discutés (sous forme d'une revue de question) dans la section suivante (Section 1.6). Finalement, dans une perspective légèrement différente, nous avons également exploré les substrats cérébraux associés à la désinhibition comportementale dans la démence fronto-temporale. En effet, la présence de comportements sociaux impulsifs et inadéquats constitue une des caractéristiques clinique principale de cette maladie (Section 1.7).

Cette première série de travaux a permis d'apporter un certain nombre d'arguments en faveur de l'existence d'un réseau cérébral antéro-postérieur sous-tendant le fonctionnement exécutif. Afin de tenter de mieux spécifier le rôle des différentes régions impliquées dans ce réseau, nous avons également réalisé une série d'études en imagerie cérébrale fonctionnelle chez le sujet sain. Plus précisément, nous avons utilisé des plans d'analyses statistiques combinant les techniques de soustraction cognitive, de conjonction et d'interaction afin de déterminer les régions cérébrales associées à la réalisation de diverses tâches impliquant respectivement les processus exécutifs de mise à jour, de flexibilité et d'inhibition (Section 2.1). Sur cette base, nous nous sommes ensuite intéressés à l'existence de régions cérébrales communes et spécifiques à ces différents processus exécutifs (Section 2.2). Finalement, nous avons également exploré les régions cérébrales sous-tendant les capacités de coordination de tâches doubles (Section 2.3) et d'inhibition d'informations sémantiques (Section 2.4), deux aspects du fonctionnement exécutif n'ayant pas été pris en compte dans les chapitres précédents.

Introduction Théorique

CHAPITRE 1. LE MODELE DE MEMOIRE DE TRAVAIL DE BADDELEY

La capacité de maintenir une information en mémoire durant un bref laps de temps après sa présentation est fondamentale pour la plupart des activités de la vie quotidienne (par exemple, suivre une conversation, ou retenir un numéro de téléphone durant sa composition). Cette capacité dépend d'un système de mémoire à court terme (ou mémoire de travail) qui renvoie au fait que toute activité psychologique a une durée qui dépasse l'instant présent.

Différentes formulations théoriques ont été proposées afin de rendre compte des phénomènes de stockage à court terme. Parmi celles-ci, le modèle de mémoire de travail proposé par Baddeley et Hitch (1974 ; voir également Baddeley, 1986) représente sans conteste la conception théorique la plus influente du maintien à court terme d'une information. Le succès de ce modèle tient vraisemblablement à sa capacité à rendre compte d'une multitude de faits relatifs au fonctionnement cognitif normal ou pathologique, et ce dans des domaines aussi variés que le raisonnement, la compréhension du langage, l'apprentissage de vocabulaire ou encore la lecture (pour une revue, voir Baddeley, Gathercole & Papagno, 1998 ; Gathercole & Baddeley, 1993 ; Logie, 1993 ; Van der Linden & Poncelet, 1998). Plus précisément, Baddeley et Hitch conçoivent la mémoire de travail comme un système de capacité limitée, destiné au maintien temporaire et à la manipulation de l'information durant la réalisation de diverses tâches cognitives. Ce modèle se compose de plusieurs systèmes en interaction, responsables du stockage et/ou du traitement de l'information maintenue en mémoire de travail. Le modèle initial présenté par Baddeley et Hitch (1974) propose l'existence de trois sous-composantes fonctionnellement distinctes (voir Figure 1). Un administrateur central, considéré comme un système attentionnel de contrôle amodal, est responsable de la manipulation de l'information en mémoire de travail et également de la coordination des informations en provenance de deux systèmes de stockage passifs : la boucle phonologique et le registre visuo-spatial. La boucle phonologique est responsable du stockage et du maintien de l'information sous un format phonologique, tandis que le registre visuo-spatial est dédié au maintien de l'information visuelle et spatiale. Une quatrième composante, la mémoire tampon (« buffer ») épisodique a été ajoutée récemment (Baddeley, 2000). Ce buffer épisodique consisterait en un système de stockage de capacité limitée, capable d'un codage multidimensionnel de l'information, et qui permettrait l'intégration (« binding ») de différents types d'informations au sein d'une représentation épisodique unitaire. Dans la suite de ce chapitre, ces différentes sous-composantes de maintien temporaire et de manipulation de l'information seront brièvement décrites.

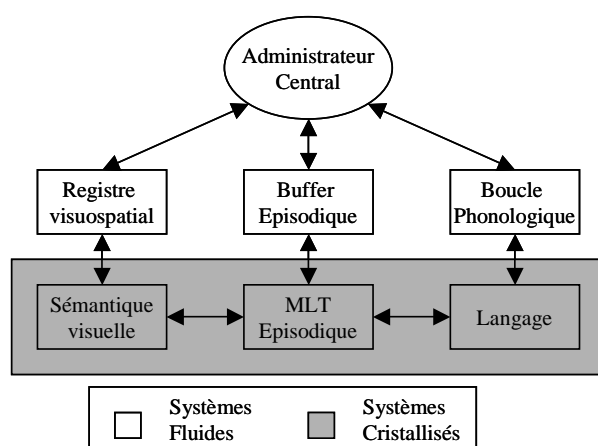


Figure 1. Le modèle de mémoire de travail à composantes multiples (Baddeley, 2000)

1. LES SYSTEMES DE MAINTIEN TEMPORAIRE DE L'INFORMATION

1.1. La boucle phonologique

La boucle phonologique est spécialisée dans le stockage temporaire de l'information verbale. Elle est constituée d'un stock phonologique et d'un processus de récapitulation articulatoire. Le stock phonologique reçoit l'information verbale présentée auditivement, qu'il stocke sous la forme de codes phonologiques. Cependant, l'information ne peut être maintenue dans ce stock que durant une brève période de temps (de l'ordre d'une seconde et demie à deux secondes) mais elle peut y être continuellement réintroduite par l'intermédiaire du processus de récapitulation articulatoire. Ce système de récapitulation est également responsable de l'introduction dans le stock phonologique des informations verbales présentées visuellement, après que ces dernières aient été converties en un code phonologique. Différentes données expérimentales ont conduit à cette conception de la boucle phonologique (pour une présentation détaillée de ces données, voir Baddeley, 1992a). Ainsi, le rappel sériel immédiat de lettres ou de mots qui se ressemblent au niveau phonologique est moins bon que le rappel de lettres ou de mots qui diffèrent phonologiquement (effet de similitude phonologique). Ceci serait lié au fait que le stock phonologique se fonde essentiellement sur un code phonologique et que plus la similitude entre items est grande, plus il est difficile de les distinguer, et donc de les récupérer. Par ailleurs, le rappel sériel immédiat de mots est inversement relié à leur durée de prononciation. Cet effet de longueur est considéré comme étant sous la dépendance du processus de récapitulation articulatoire. En effet, les mots longs prennent plus de temps à être récapitulés que les mots courts, ce qui permet à la trace mnésique des mots précédents de s'effacer avant que ces mots puissent être réintroduits dans le stock phonologique par l'intermédiaire de la récapitulation articulatoire. Par ailleurs, la répétition itérative d'un son non pertinent (« suppression articulatoire ») durant une tâche de rappel sériel immédiat affecte négativement la performance. De plus, la suppression articulatoire abolit l'effet de longueur, que le matériel à mémoriser soit présenté auditivement ou visuellement. Ces effets ont été interprétés en considérant que la répétition itérative d'un son non pertinent occupe le processus de récapitulation articulatoire, ce qui empêche la récapitulation du matériel à rappeler. De plus, la suppression articulatoire fait disparaître l'effet de similitude phonologique en présentation visuelle mais pas en présentation auditive, ce qui serait lié au fait qu'en présentation visuelle, la récapitulation articulatoire est indispensable au transfert du matériel vers le stock phonologique alors qu'en présentation auditive, le matériel verbal bénéficie d'un accès direct au stock phonologique. Finalement, on a également montré que le rappel sériel de mots présentés visuellement est altéré par la présentation auditive simultanée d'un matériel verbal (significatif ou non). Cet effet de parole interférente s'explique par l'accès automatique du matériel non pertinent dans le stock phonologique, où il interfère avec les représentations phonologiques des items à rappeler (Salamé & Baddeley, 1982).

Si ce modèle de la boucle phonologique a permis de rendre compte d'un grand nombre de données cognitives et neuropsychologiques (voir Baddeley, 2003 ; Majerus & Van der Linden, 2001), un certain nombre d'éléments ne sont cependant pas compatibles avec ce cadre interprétatif. Ainsi, il apparaît que des effets classiquement attribués à la mémoire à long terme peuvent être observés durant la réalisation de tâches de mémoire de travail verbale, et plus précisément lors de tâches d'empan (voir Van der Linden, 1998 ; pour une discussion de cette question). On a par exemple montré que la performance d'empan pour des mots est supérieure à celle pour des non-mots (Hulme, Maughan & Brown, 1991 ; Hulme, Roodenrys & Mercer, 1995). De plus, la répétition de non-mots est meilleure lorsque ces items ressemblent à des mots de la langue (effet de fréquence phonotactique, Gathercole, Frankish, Pickering & Peaker, 1999 ; Gathercole, Willis, Emslie, & Baddeley, 1991). D'autres études ont montré un avantage pour le rappel immédiat de listes de mots qui appartiennent à la même catégorie sémantique, sont de haute fréquence ou d'imagerie élevée, par rapport à des mots de

catégories différentes, de basse fréquence ou d'imagerie faible (Bourassa & Besner, 1994 ; Poirier & Saint-Aubin, 1995 ; Watkins & Watkins, 1977). Ces effets de la fréquence, de l'imagerie et de la catégorie sémantique ne sont pas abolis par la suppression articulatoire, indiquant ainsi leur indépendance par rapport aux opérations de la boucle phonologique. Plus récemment, Della Sala, Logie, Trivelli, Cubelli et Marchetti (1998) ont montré qu'un autre effet classiquement attribué au fonctionnement de la mémoire de travail, l'effet de récence, dépend en fait de l'activation de représentations en mémoire à long terme. Ces données témoignent donc du fait que l'information lexicale et/ou sémantique peut contribuer à la performance dans une tâche de mémoire de travail.

Différents modèles ont été proposés afin de prendre explicitement en compte les relations qui semblent exister entre stockage verbal à court terme (ou mémoire à court terme verbale, MCTV) et représentations langagières résidentes à long terme. Ces modèles se distinguent essentiellement par le statut qu'ils réservent à la MCTV : soit la MCTV est simplement un épiphénomène résultant de l'activation des représentations langagières et de la dégradation en fonction du temps de cette activation (N. Martin & Saffran, 1992), soit la MCTV est représentée comme un ou plusieurs systèmes distincts et spécifiques qui interagissent avec les représentations langagières phonologiques et lexico-sémantiques (R.C. Martin, Lesch & Bartha, 1999). Ainsi, N. Martin et Saffran (1992) ont proposé un modèle interactif qui n'envisage pas l'existence d'un système de MCTV distinct du système impliqué dans les activités langagières. Ce modèle postule donc une relation étroite entre la compréhension orale et le stockage à court terme, par le biais de l'activation d'un réseau de représentations phonologiques, sémantiques et lexicales. Par contre, le modèle de R.C. Martin, Lesch, et Bartha (1999), tout en postulant une interdépendance entre les représentations langagières et la MCTV, propose des systèmes de traitement différents pour la MCTV et le traitement langagier. Ce modèle distingue également des niveaux de représentations phonologique, lexicale et sémantique.

1.2. Le registre visuo-spatial

Le modèle de la mémoire de travail postule par ailleurs l'existence d'un registre visuo-spatial, responsable du maintien temporaire de l'information visuo-spatiale et qui jouerait également un rôle dans la manipulation des images mentales. Bien que le fonctionnement de ce système soit actuellement moins bien compris que celui de la boucle phonologique, Logie (1995) a proposé l'existence d'une composante de stockage de nature visuelle et d'un mécanisme de rafraîchissement de nature spatiale. Les informations maintenues dans le stock visuel seraient sujettes au déclin et à l'interférence mais seraient récapitulées (et réintroduites dans le stock visuel) au moyen du mécanisme de récapitulation spatiale. Une autre fonction de ce mécanisme de récapitulation spatiale concernerait la planification des mouvements en général, et plus spécifiquement la réalisation des mouvements dirigés vers une cible. Les données expérimentales en faveur de deux mécanismes distincts, un stock visuel et un processus de récapitulation spatiale, proviennent notamment d'études qui ont montré que la performance à des tâches de mémoire de travail visuelle est sélectivement diminuée lors de la réalisation d'une tâche interférente de nature visuelle (par exemple, la présentation de dessins non significatifs), mais pas lors de la réalisation d'une tâche interférente de nature spatiale (par exemple, des mouvements dirigés du bras). Par contre, la performance à une tâche de mémoire de travail spatiale est altérée par la réalisation d'une tâche interférente de nature spatiale, mais pas visuelle (Della Sala, Gray, Baddeley, Allamano et Wilson, 1999 ; Logie & Marchetti, 1991). Cette distinction entre une composante de stockage visuelle passive et un mécanisme de récapitulation spatiale rend bien compte des performances de patients cérébro-lésés, performances pouvant s'interpréter comme reflétant une atteinte sélective de l'un ou l'autre de ces systèmes (e.g. Della Sala & Logie, 2002).

Cependant, il existe toute une série de données expérimentales témoignant de l'existence de mécanismes de stockage séparés à la fois pour de l'information visuelle et spatiale (pour une revue, voir Repovš & Baddeley, 2006). Ainsi, Klauer et Zhao (2004) ont confirmé l'existence de deux sous-systèmes de stockage au sein du registre visuo-spatial, en démontrant de nouveau que la performance à

une tâche de mémoire à court terme visuelle sera plus fortement altérée par la présentation d'informations interférentes de nature visuelle que spatiale, mais que le pattern inverse sera observé pour une tâche de mémoire à court terme spatiale. De plus, ces auteurs ont également montré qu'il existerait des mécanismes de récapitulation distincts pour l'information visuelle et spatiale, et que ces systèmes de récapitulation seraient indépendants des ressources de l'administrateur central. Par ailleurs, Mohr et Linden (2005) ont suggéré de distinguer entre des processus actifs et passifs de stockage en mémoire visuelle à court terme. Les processus passifs seront recrutés par des tâches qui nécessitent uniquement le rappel de l'information dans un format similaire à celui dans lequel cette information a été encodée. Par contre, les processus actifs interviendront lorsque la tâche nécessite que l'information soit activement manipulée (comme par exemple lors de tâches de rotation mentale). Dans une série d'expériences, ces auteurs ont tout d'abord confirmé l'existence de systèmes de stockage distincts pour la mémorisation de l'information visuelle et spatiale. En effet, le maintien simultané d'informations de nature visuelle et spatiale n'entraîne pas de diminution de performance par rapport à la réalisation isolée de chacune de ces tâches de mémoire. De plus, il apparaît que la mise en œuvre de processus actifs de stockage sera altérée par la réalisation simultanée d'une tâche de génération aléatoire (qui dépend des ressources de l'administrateur central), et cela tant pour l'information visuelle que spatiale. Par contre, l'adjonction d'une telle tâche lors de la réalisation d'épreuves passives de mémoire à court terme n'entraînera pas de diminution de performance. Ces résultats suggèrent donc l'existence de ressources spécifiques dévolues à la manipulation de l'information au sein des composantes visuelles et spatiales du registre visuospatial.

1.3. Le buffer épisodique

La mémoire tampon (« buffer ») épisodique est l'adjonction la plus récente au modèle de mémoire de travail (Baddeley, 2000). Ce buffer épisodique constitue un système de capacité limitée, dédié au stockage temporaire d'informations multimodales, et à l'intégration, au sein d'une représentation épisodique unitaire, des informations venant des systèmes esclaves et de la mémoire à long terme. Ce module est considéré comme une mémoire-tampon étant donné son rôle d'intermédiaire entre différents sous-systèmes utilisant des codes distincts (par exemple, la boucle phonologique et le registre visuo-spatial), dont il combine les éléments en des représentations multimodales unitaires. L'intégration et le maintien de l'information dans le buffer épisodique dépendrait de l'administrateur central, un système attentionnel de capacité limitée (pour une description détaillée de cette composante, voir page 11).

L'ajout de ce buffer épisodique a été proposé afin de résoudre différents problèmes rencontrés par le modèle initial de mémoire de travail, et plus particulièrement (1) les inter-relations entre les différents systèmes de stockage de la mémoire de travail et les représentations en mémoire à long terme ; (2) le phénomène de « chunking » (c'est-à-dire des capacités de répétition de phrases largement supérieures au niveau d'empan, en partie parce que les mots composant les phrases peuvent être regroupés en des unités plus larges) ; (3) l'observation de patients amnésiques ayant de très bonnes performances dans le rappel immédiat de récits (ces capacités ne pouvant être attribuées à la mémoire épisodique, déficitaire chez ces patients, ni à la boucle phonologique dont les capacités sont largement dépassées par les exigences de mémorisation d'un récit contenant de 15 à 20 propositions).

A ce jour, très peu d'études ont été spécifiquement dévolues à l'exploration du buffer épisodique, et la plupart de ces études ont en fait été réalisées dans le domaine de l'imagerie cérébrale fonctionnelle (Mitchell, Johnson, Raye & D'Esposito, 2000 ; Prabhakaran, Narayanan, Zhao & Gabrielli, 2000 ; Zhang et al., 2004). Ainsi, Prabhakaran et al. (2000) ont mis au point une tâche nécessitant le maintien soit intégré soit isolé de lettres et de positions spatiales. Le maintien intégré consiste à retenir les lettres et leurs positions spatiales pour une épreuve de reconnaissance ultérieure. Par contre, lors du maintien isolé, les lettres ne sont associées à aucune position spatiale en particulier et, lors de l'épreuve de reconnaissance, il s'agira de déterminer si une lettre et une localisation cible

ont toutes deux été préalablement présentées. La performance des sujets est meilleure dans la condition intégrée que dans la condition isolée (tant en terme de vitesse que de précision de réponse). Les résultats d'imagerie cérébrale ont mis en évidence une augmentation d'activité spécifique à la condition intégrée au niveau de la région préfrontale droite. Pour les auteurs, ces différents résultats sont compatibles avec l'hypothèse d'une mémoire tampon qui serait distincte de la boucle phonologique et du registre visuo-spatial, et qui permettrait la rétention temporaire d'informations intégrant différents types de représentations (voir également Mitchell et al., 2000 pour des résultats similaires).

Par ailleurs, Zhang et al. (2004) se sont intéressés à l'intégration de l'information d'ordre temporel entre la modalité auditive (chiffres) et visuelle (localisations spatiales). Dans cette étude, des chiffres et des localisations spatiales sont présentées dans un ordre pseudo-aléatoire, et ces informations devront par la suite être rappelées selon leur ordre de présentation. Les informations relevant de chacune des modalités sensorielles peuvent être présentées soit de façon séparée (i.e. tout d'abord les chiffres puis les positions spatiales) soit de façon intégrée, c'est à dire en alternant aléatoirement la présentation d'items auditifs (chiffres) et visuels (positions spatiales). Contrairement aux résultats obtenus par Prabhakaran et al. (2000), la performance en rappel lorsque les deux types d'informations sont présentées de façon intégrée est plus faible que lorsque les items appartenant à chacune des modalités sensorielles sont présentés en bloc. Cependant, la nature du processus d'intégration diverge clairement entre ces études : la procédure utilisée par Prabhakaran et al. met en jeu l'intégration de deux informations appartenant à un même modalité sensorielle (visuelle) en une représentation unique, tandis que la procédure de Zhang et al. implique l'intégration d'informations provenant de modalités sensorielles distinctes (auditives et visuelles) au sein d'une même représentation temporelle. Cependant, de façon assez intéressante, Zhang et al. rapportent qu'une région similaire du cortex préfrontal droit sous-tendrait ces deux processus d'intégration.

D'autres données semblent cependant indiquer que les capacités d'intégration attribuées au buffer épisodique dépendraient également des régions hippocampiques. Ainsi, des patients amnésiques avec lésions au niveau des régions temporales médiales présentent un déficit spécifique lors du maintien en mémoire de travail de la représentation conjointe d'un item et de sa localisation spatiale (Olson et al., 2006). Des résultats similaires ont été précédemment obtenus par Mitchell et al. (2000). En effet, la région hippocampique (en association avec la région préfrontale droite) présente une activité plus importante lors de l'encodage et du maintien intégré d'un objet et de sa localisation spatiale, que lors du traitement séparé de chacun de ces types d'informations. De plus, des participants âgés sont moins performants que des sujets jeunes lors du rappel conjoint de ces deux types d'informations, et cette diminution de performance s'accompagne d'une activité réduite de la région hippocampique.

2. L'ADMINISTRATEUR CENTRAL

Ces systèmes de stockage, boucle phonologique, registre visuo-spatial et buffer épisodique, sont en contact étroit avec l'administrateur central, lequel est considéré comme un système attentionnel de contrôle qui a notamment pour fonction de sélectionner les stratégies cognitives et de coordonner l'information en provenance de différentes sources. L'administrateur central constitue la composante de traitement la plus importante de la mémoire de travail, mais dont le fonctionnement est resté longtemps mal identifié. A l'origine, l'administrateur central a été défini de façon assez vague comme un ensemble de ressources de traitement de capacité limitée, auquel a été associé les processus qui ne pouvaient s'expliquer dans le cadre du fonctionnement des systèmes esclaves (Baddeley, 1992b). Ces dernières années cependant, un certain nombre de travaux ont permis des avancées significatives dans la compréhension du fonctionnement de l'administrateur central, en élaborant son rôle dans le contrôle des systèmes esclaves, dans la manipulation de l'information en mémoire de travail, ainsi que, de façon plus générale, dans le contrôle attentionnel.

2.1. Le modèle de contrôle attentionnel de Norman et Shallice

Considérant que les fonctions de l'administrateur central sont essentiellement liées au contrôle attentionnel, Baddeley a essayé pendant de nombreuses années d'établir un lien entre les concepts de mémoire de travail et les concepts d'attention. Dans cette perspective, il suggérera que le modèle de contrôle attentionnel de l'action proposé par Norman et Shallice (1986) pourrait aider à comprendre le fonctionnement de l'administrateur central. Selon ce modèle, la plupart des actions de la vie quotidienne peuvent être réalisées de façon automatique sans qu'une attention particulière doive leur être portée. Cependant, un contrôle attentionnel volontaire sera nécessaire lorsqu'une composante de planification d'un comportement nouveau ou d'inhibition d'un comportement dominant est requise. Cette conception trouve son origine à la fois dans les travaux de Luria qui considère que les parties antérieures du cortex sont responsables de la régulation de l'activité de l'organisme et dans la distinction établie en psychologie cognitive entre comportements automatiques et volontaires.

L'unité fondamentale du modèle de Norman et Shallice est le schéma d'action, qui consiste en un ensemble de structures de connaissances contrôlant les séquences d'action ou de pensée sur-apprises. L'activation de ces schémas nécessite peu de contrôle attentionnel et est déclenchée par les informations perceptives ou par le résultat de l'activation d'autres schémas. Chaque schéma possède un seuil d'activation propre, provenant des processus d'excitation et d'inhibition dont il est l'objet. Un schéma particulier sera déclenché dès que son niveau d'activation dépasse un seuil critique. Lorsqu'un conflit entre différentes routines activées simultanément survient, il est pris en charge par des processus semi-automatiques de résolution de conflits ("Contention Scheduling Mechanism"), qui sélectionnent un schéma en fonction de son adéquation par rapport à la tâche en cours. Il s'agit d'un processus rapide de déclenchement et de sélection, qui possède des règles et des lignes de conduite claires, et qui concerne uniquement les situations familières. La compétition entre schémas est contrôlée au moyen d'un mécanisme d'inhibition collatérale qui empêche deux schémas exigeant les mêmes ressources (cognitives et motrices) d'être sélectionnés simultanément. Il existerait par ailleurs un système attentionnel de supervision ("Supervisory Attentional System, SAS") qui interviendrait lorsque la sélection de schémas d'action routiniers ne suffit pas et qu'un contrôle attentionnel volontaire est requis, par exemple lorsque les tâches exigent une prise de décision et une planification, ou lorsqu'il s'agit de s'adapter à une situation nouvelle ou dangereuse. De plus, le SAS interviendrait dans des situations qui exigent de contrecarrer une réponse habituelle forte, ainsi que dans les situations impliquant la correction d'erreurs. Ce superviseur attentionnel aurait également pour fonction de maintenir des buts à long terme, de contrôler l'efficacité d'une stratégie particulière et éventuellement d'assurer les changements de stratégies. Il est important de préciser que le SAS n'agit pas directement sur les mécanismes de sortie, mais qu'il module en réalité le gestionnaire de conflit en ajoutant de l'activation et de l'inhibition aux schémas. Ainsi, il peut fournir un supplément d'activation à un schéma donné afin de lui permettre, en dépit de sa faible activation initiale, de prendre le dessus sur les autres schémas. Pour Baddeley (1986), les fonctions attribuées à ce système de supervision attentionnel peuvent en fait correspondre à celles remplies par l'administrateur central de la mémoire de travail.

2.2. Les déficits du système de supervision attentionnel

Dès le début de leurs travaux, Norman et Shallice (1986) ont fait un lien explicite entre le fonctionnement du système de supervision attentionnel et les parties antérieures du cerveau. Plus particulièrement, ces auteurs considèrent que leur modèle doit pouvoir rendre compte des déficits au quotidien présentés par des patients porteurs de lésions (d'étiologies diverses) au niveau des lobes frontaux. En effet, ces patients montrent d'importantes difficultés dans des situations complexes ou nouvelles ainsi que dans des situations nécessitant la planification et la mise en œuvre de stratégies nouvelles (ou inhabituelles), et ce en l'absence de problèmes particuliers lorsqu'ils sont confrontés à des situations routinières.

Ces difficultés au quotidien ont été mises en évidence au moyen d'une série d'épreuves qui sont classiquement considérées comme nécessitant le recours aux processus du SAS. Ainsi, des déficits d'abstraction de règles et de catégorisation ont été montrés au moyen de l'épreuve de classement de cartes du Wisconsin (Bornstein, 1986 ; De Luca, 1992 ; Drewe, 1974 ; Eslinger et al., 1993 ; Milner, 1963, 1964 ; Nelson, 1976 ; Robinson, Heaton, Lehman & Stilson, 1980). De même, des performances altérées ont été observées lors de tâches nécessitant clairement une planification de l'action, telles que la Tour de Londres ou des épreuves de labyrinthes (Andrès & Van der Linden, 2001 ; Karnath et al., 1991 ; Owen, Downes, Sahakian, Polkey et Robbins, 1990 ; Shallice, 1982). Ces patients sont également déficitaires lorsqu'il s'agit de mettre en place une stratégie complexe de recherche ou de production de réponse (Brugger, Monsch, Salmon & Butters, 1996 ; Owen, Morris, Sahakian, Polkey & Robbins, 1996b ; Spatt & Goldenger, 1993). De plus, des performances altérées sont également observées lorsqu'il s'agit de coordonner la réalisation simultanée de deux tâches (Baddeley, Della Sala, Papagno, Spinnler, 1997 ; Cowey & Green, 1996 ; Godefroy, Cabaret, Petit-Chenal, Pruvo & Rousseaux, 1999 ; McDowell, Whyte & D'Esposito, 1997), ainsi que lors de la réalisation de tâches nécessitant d'inhiber la production d'une réponse fortement activée (ou automatique), telles que les tâches de « Go/No-go » (Drewe, 1975), de Stroop (Perret, 1974 ; Richer et al., 1993 ; Vendrell et al., 1995) et de Hayling (Andrès & Van der Linden, 2001 ; Burgess & Shallice, 1996b). Finalement, la performance de ces patients apparaît également déficitaire aux épreuves de fluence verbale, qui nécessitent d'accéder à l'information maintenue en mémoire à long terme et de la manipuler (Baldo & Shimamura, 1998 ; Benton, 1968 ; Milner, 1964 ; Perret, 1974 ; Troyer, Moscovitch, Winocur, Alexander, & Stuss, 1998 ; Vilkki, Levänen & Servo, 2002).

2.3. Les différentes fonctions de l'administrateur central ou du SAS

Ainsi qu'il apparaît dans les sections précédentes, un nombre important de processus ont été attribuées au SAS, et de nombreuses tâches utilisées en neuropsychologie et en psychologie cognitive sont susceptibles de faire intervenir un (ou plusieurs) de ces processus. Par conséquent, plusieurs essais de systématisation des différentes fonctions qui peuvent être attribuées au système attentionnel de supervision ont rapidement été proposées.

De façon très générale, Baddeley (1986) a suggéré que les déficits mis en évidence dans une série de populations pathologiques (et pas uniquement chez les patients frontaux) aux tâches décrites ci-dessus pourrait indiquer un dysfonctionnement du SAS soit au niveau des procédures de gestion (contrôle et planification) soit au niveau des ressources de traitement. Ainsi, les patients frontaux pourraient montrer un déficit des procédures de contrôle du SAS, qui expliquerait leur tendance à la persévération ou leur distractibilité accrue. Par contre, les personnes âgées présenteraient une réduction des ressources de l'administrateur central et les patients Alzheimer les deux types de déficits (de contrôle et de ressource de traitement) simultanément.

Par ailleurs, Shallice et Burgess (1991) ont distingué, d'un point de vue chronologique, les processus de supervision suivants : (1) l'établissement d'un but ; (2) la formulation préalable d'un plan ; (3) la création de marqueurs (ces derniers signalant qu'un comportement ou un événement futur ne doit pas être traité comme le serait une routine, mais qu'il doit être perçu comme particulièrement important) ; (4) le déclenchement (par un événement physique ou mental) des marqueurs (si le comportement ou l'événement auquel le marqueur a été associé apparaît dans la situation, le marqueur sera déclenché et provoquera la suppression de l'activité en cours et la mise en place de l'activité pertinente) ; (5) des processus d'évaluation du plan et des mécanismes de correction en cours de réalisation. Selon Shallice et Burgess, ces différentes fonctions seraient remplies par des régions frontales distinctes. Ces auteurs suggèrent également que les déficits observés chez les patients frontaux à une série de tâches impliquant le SAS peuvent être interprétés comme étant le reflet d'un déficit affectant chacune de ces étapes. En particulier, le type d'erreur produit par les patients (et plus

particulièrement la transgression de règles) suggère que l'étape de création des marqueurs et la mise en place de ceux-ci constituerait une étape cruciale dans ce type de tâches.

Shallice (1988, voir également Shallice & Burgess, 1991) s'est également servi de ce modèle de contrôle attentionnel pour interpréter des déficits très spécifiques, touchant par exemple une seule fonction du SAS, présentés par certains patients frontaux. Ainsi, Shallice (Shallice & Burgess, 1993 ; Burgess & Shallice, 1994) signale qu'une analyse des profils individuels au sein de groupes de patients frontaux a permis de mettre en évidence des patients présentant de bonnes performances lors d'une épreuve d'abstraction de règles (le test de Brixton), mais faibles à une tâche nécessitant d'inhiber une réponse dominante (le test de Hayling), tandis que d'autres patients présentent le profil inverse. Un déficit spécifique dans des situations de double tâches a également été décrit par Van der Linden, Coyette et Seron (1992) chez un patient victime d'un traumatisme crânien (le patient AM). Ce patient présente un déficit important lors de la réalisation de tâches qui impliquent de maintenir temporairement une information en mémoire de travail tout en effectuant simultanément un autre traitement (telle que par exemple la tâche de Brown-Peterson). Par contre, le patient obtient des résultats satisfaisants à des épreuves évaluant d'autres aspects du SAS, tels que la tâche de la Tour de Londres, le test de Stroop et une épreuve de fluence phonémique. De façon similaire, Allain, Etcharry-Bouyx et Le Gall (2001) ont décrit le patient RC qui, malgré une importante lésion frontale gauche, présente des performances satisfaisantes à toute une série d'épreuves impliquant le SAS, à l'exception des épreuves évaluant les capacités de coordination de double tâches. Par conséquent, les données issues de ces différents travaux constituent des arguments en faveur d'un fractionnement de l'administrateur central (ou du SAS). Ces données ont en effet mis en évidence la présence de fonctions exécutives spécifiques d'inhibition, d'abstraction de règles et de coordination de double tâches.

3. CONCLUSION

Dans ce chapitre, nous avons brièvement présenté le modèle de mémoire de travail proposé par Baddeley et Hitch (1974 ; Baddeley, 1986). Ce modèle se compose de différents systèmes en interaction. Certains de ces systèmes (la boucle phonologique et le registre visuo-spatial) sont dévolus au stockage passif temporaire de l'information. Le buffer épisodique (Baddeley, 2000) apparaît quant à lui impliqué dans des processus plus actifs de stockage et serait responsable de l'intégration, au sein d'une représentation épisodique unitaire, des informations venant des systèmes esclaves et de la mémoire à long terme. Il convient toutefois de noter, même si ces données doivent être confirmées, que différents types d'intégration pourraient coexister au sein de cette composante. Finalement, nous avons prêté une attention toute particulière à la composante de contrôle, l'administrateur central, ou système attentionnel de supervision (Norman & Shallice, 1986). Différentes fonctions de contrôle semblent clairement pouvoir être distinguées au sein de cette composante (telles que l'inhibition, la planification de règles et la division des ressources attentions), et l'efficacité de ces différentes fonctions semble dépendre de l'intégrité des régions frontales. Dans le chapitre suivant, nous verrons comment l'étude des différentes fonctions de contrôle qui ont été initialement attribuées à l'administrateur central (ou au SAS) s'est progressivement détaché du contexte théorique de la mémoire de travail.

CHAPITRE 2. LE FONCTIONNEMENT EXECUTIF

Le chapitre précédent a porté sur la description du modèle de mémoire de travail. Ce modèle considère que le maintien temporaire de l'information nécessaire à la réalisation de diverses tâches cognitives dépend de systèmes de stockage passifs, sous le contrôle d'un système attentionnel de supervision (SAS, ou administrateur central) qui interviendrait lorsque la sélection de schémas d'action routiniers ne suffit plus et qu'un contrôle attentionnel volontaire est requis. Ces dernières années cependant, le concept de « fonctionnement exécutif » a été progressivement de plus en plus utilisé dans la littérature afin de faire référence aux processus pris en charge par le système attentionnel de supervision (SAS) et l'administrateur central. Si, de façon concrète, il existe un recouvrement conceptuel très important entre ces notions théoriques, le regroupement de cet ensemble de processus cognitifs sous le terme de « fonctions exécutives » apparaît actuellement plus adéquat.

En effet, une des sources qui a inspiré le modèle de contrôle attentionnel de Norman et Shallice (1986) concerne la distinction, initialement proposée par Shiffrin et Schneider (1977), entre des processus automatiques et contrôlés. Selon Hasher et Zacks (1979), les processus automatiques se caractérisent notamment par un recours minimal aux ressources attentionnelles, leur caractère non-flexible et inconscient, et concerneraient des aspects fondamentaux de l'attention. Les processus contrôlés, par contre, nécessitent plus de ressources attentionnelles, sont conscients et flexibles, et sont susceptibles de s'améliorer avec la pratique. Dans ce contexte, les schémas d'actions, unités de base du modèle proposé par Norman et Shallice, dépendraient de processus automatiques tandis que le SAS dépendrait des processus contrôlés. Ces auteurs ont donc clairement fait un lien entre contrôle attentionnel et fonctionnement du SAS. Cependant, un certain nombre de processus attribués par la suite à cette composante de la cognition débordent largement du domaine attentionnel, tels que par exemple les capacités de planification (Shallice, 1982) ou l'établissement d'un plan cognitif (comme par exemple dans la tâche d'estimation cognitive, nécessitant de répondre à des questions ne faisant pas référence à des connaissances spécifiques ; Shallice & Evans, 1978).

Par ailleurs, le fonctionnement de l'administrateur central a été élaboré et développé dans le contexte d'un système de maintien à court terme de l'information. Or, une série de données récentes indiquent que les fonctions attribuées à l'administrateur central ne sont pas mises en œuvre uniquement lorsque la tâche nécessite le recours à la mémoire de travail mais également lors de tâches langagières (Fridriksson, Nettles, Davis, Morrow & Montgomery, 2006 ; Hernandez & Meschyan, 2006 ; Samson, Connolly, & Humphreys, 2006), de raisonnement (Waltz, Knowlton & Holyoak, 1998 ; Waltz et al., 1999, 2004), de mémoire épisodique (Baudic et al., 2006 ; Germano & Kinsella, 2005 ; Van der Linden, Meulemans, Marzewski, Collette, 2000), et également de mémoire procédurale (Anderson, 1992 ; Rouleau, Salmon & Vranbric, 2002).

Finalement, il convient de rappeler que les premières observations de patients présentant des déficits au niveau du système attentionnel de supervision ont été réalisées chez des sujets présentant des lésions cérébrales d'étiologie diverse, mais systématiquement situées au niveau des lobes frontaux, ce qui a amené à la terminologie initiale de « patients frontaux » et de « fonctions frontales » ou « syndrome frontal ». Cette association entre dysfonctionnement du SAS et lobes frontaux s'avère cependant réductrice, dans la mesure où elle sous-entend que l'exploration neuropsychologique de l'administrateur central (ou du SAS) ne pourrait s'effectuer que chez des patients porteurs de lésions au niveau des régions frontales. Baddeley (1998 ; Baddeley & Wilson, 1988) se sont clairement positionnés contre cette approche définissant les fonctions de l'administrateur en termes localisationnistes sur base des arguments suivants : (a) les processus exécutifs ne sont pas unitaires (et dépendent donc de localisations cérébrales distinctes) ; (b) les lobes frontaux représentant une région

cérébrale trop étendue que pour être fonctionnellement unitaire ; (c) les processus exécutifs dépendent probablement des liens entre différentes régions cérébrales, et par conséquent (d) des patients peuvent présenter des troubles exécutifs sans évidence claire de dommages frontaux, et inversement (e) des patients avec lésions frontales pourraient ne pas présenter de déficits exécutifs. Les termes de « fonctionnement exécutif » et « syndrome dysexécutif » permettent de faire référence à l'ensemble des processus initialement attribués à l'administrateur central ou au système attentionnel de supervision, sans que ces processus soient associés à une région cérébrale en particulier, ce qui permet l'exploration des processus exécutifs indépendamment de leur substrat neuronal.

1. DÉFINITION ET CARACTÉRISTIQUES DU FONCTIONNEMENT EXÉCUTIF

Dans ce contexte, le fonctionnement exécutif renvoie à un ensemble de processus cognitifs dont le rôle principal est de faciliter l'adaptation du sujet aux situations nouvelles et/ou complexes, en particulier lorsque les habiletés cognitives surappries ne sont plus suffisantes. En effet, si la plupart de nos activités quotidiennes peuvent être réalisées de façon routinière et sans y prêter une attention particulière, un certain nombre de situations nécessitent, pour produire un comportement efficace et approprié au contexte, l'intervention de mécanismes de contrôle. On peut donc globalement considérer que les fonctions exécutives interviendraient là où les tâches requièrent la mise en œuvre de processus contrôlés. Ces mécanismes de contrôle (ou exécutifs) regroupent un grand nombre de processus distincts tels que l'inhibition de réponses prédominantes, l'initiation de comportements, la planification de l'action, la génération d'hypothèses, la flexibilité cognitive, le jugement et la prise de décision, l'exploitation de feed-backs, etc.

La présence de troubles exécutifs a été observée dans de très nombreuses pathologies neurologiques et psychiatriques, comme par exemple les traumatismes crâniens (Mattson & Levin, 1992), les maladies dégénératives comme la maladie d'Alzheimer (Collette, Van der Linden & Salmon, 1999b) ou la maladie de Parkinson (Dalrymple-Alford, Kalders, Jones & Watson, 1994), la schizophrénie (Marczewski & Van der Linden, 1999), l'alcoolisme (Dao-Castellana et al., 1998 ; Noël, Van der Linden, & Verbanck, 1999), et une diminution des capacités exécutives a également été rapportée dans le vieillissement normal (Salthouse, Atkinson, & Berish, 2003)

1.1. La classification de Rabbit (1997)

Une critique fréquemment formulée à l'encontre du concept de « fonctionnement exécutif » est que les processus englobés sous ce label sont relativement hétérogènes et n'ont pas, la plupart du temps, été établis sur une base théorique mais plutôt sur une base lésionnelle. Cependant, dans un essai récent de synthèse et de théorisation du fonctionnement exécutif, Rabbit (1997) a isolé une série de critères habituellement utilisés pour postuler l'intervention de processus exécutifs.

Le premier critère est celui de la nouveauté : le contrôle exécutif est nécessaire lors de la réalisation de tâches nouvelles, pour lesquelles le sujet ne dispose pas d'un plan d'action préalable et qui ne peuvent être menées à bien en se basant uniquement sur des routines d'action fortement automatisées. Ce critère de nouveauté ne signifie cependant pas que ce sont les tâches les plus complexes qui nécessitent un contrôle exécutif. En effet, une tâche complexe mais familière peut être réalisée sans contrôle exécutif, alors qu'une tâche simple, mais nouvelle, exigera un contrôle attentionnel. De façon générale, le contrôle exécutif concerne la détection et la correction des erreurs, la modification du plan d'action quand il s'avère inapproprié, ainsi que son éventuel amendement en cas d'échec.

Selon Rabbit, les fonctions exécutives interviendraient également chaque fois qu'il s'agit de contrôler l'allocation de ressources attentionnelles afin de passer d'une séquence de comportements à une autre en fonction des exigences de l'environnement. Le contrôle exécutif interviendrait également pour coordonner la réalisation simultanée de deux tâches qui pourraient nécessiter un contrôle

stratégique destiné à prendre en compte les exigences conflictuelles de chacune des tâches. Par ailleurs, le contrôle exécutif serait indispensable pour empêcher la production de réponses qui ne sont pas appropriées dans un contexte particulier. Le contrôle exécutif serait également requis lors de la recherche délibérée (consciente) d'informations en mémoire, lors du maintien de l'attention de façon soutenue sur de longues périodes de temps (ce qui permet de contrôler le déroulement de longues séquences de comportements). Enfin, une dernière caractéristique des conduites exécutives serait que, contrairement aux comportements non exécutifs, elles sont accessibles à la conscience.

Il est à noter que globalement les mêmes situations ont été décrites par Engle et collaborateurs (Engle, Kane & Tuholski, 1999a ; Engle, Tuholski, Laughin & Conway, 1999b) pour décrire une série de situations requérant un contrôle attentionnel, et cela dans un cadre théorique très différent considérant la mémoire de travail comme une composante unitaire, et cherchant à rendre compte de son fonctionnement en référence à une capacité exécutive-attentionnelle générale. Ces auteurs postulent qu'un contrôle attentionnel est nécessaire (1) lorsque les objectifs des tâches doivent être activement maintenus en mémoire de travail sous peine d'être oubliés, (2) lorsque des actions/réponses doivent être programmées, (3) lorsque des conflits entre actions doivent être pris en charge pour éviter les erreurs, (4) lorsqu'il est important de maintenir de l'information durant une brève période de temps tout en faisant face aux distractions et interférences, (5) lorsqu'il est important de supprimer l'information non pertinente pour la tâche en cours, (6) lorsque le contrôle des erreurs et leur correction sont coûteux, (7) lorsqu'une recherche stratégique et contrôlée en mémoire est nécessaire.

1.2. Vers un fractionnement du fonctionnement exécutif

L'identification des processus cognitifs pouvant être englobés sous le terme de « fonctionnement exécutif » provient de différentes sources. Ainsi, des analyses de cas individuels chez des patients présentant des lésions frontales ont permis de mettre en évidence l'existence de doubles dissociations entre différentes tâches. Par exemple, Shallice et Burgess (Burgess & Shallice, 1994, 1996a,b ; Shallice & Burgess, 1993) ont décrit des patients montrant une performance intacte à une épreuve évaluant le fonctionnement inhibiteur (l'épreuve de Hayling) mais des performances déficitaires à une tâche évaluant la détection de règles (l'épreuve de Brixton), tandis que d'autres patients présentaient le profil de performance inverse. Par ailleurs, des études de groupe ont également fourni des données compatibles avec l'existence de processus exécutifs distincts. Ces études de groupe ont porté sur de jeunes adultes sains (Lehto, Juujärvi, Kooistra & Pulkkinen, 1996), des sujets âgés normaux (Lowe & Rabbit, 1997 ; Robbins et al., 1998), ainsi que des patients avec lésions cérébrales (Burgess, 1997 ; Burgess, Alderman, Evans, Emslie & Wilson, 1998 ; Duncan, Johnson, Swales & Freer, 1997). Toutes ces études ont administré une large batterie de tâches exécutives, et ont examiné comment ces tâches covariaient les unes avec les autres. De façon consistante, il apparaît que les intercorrélations entre tâches sont faibles et la plupart du temps non significatives. Par conséquent, les résultats de ces études de groupe sont souvent utilisées en tant qu'argument de la nature non unitaire du fonctionnement exécutif.

Dans ce contexte, Baddeley (1996) a proposé, sur base d'une revue de question, d'isoler les processus exécutifs suivants : l'allocation de ressources durant la réalisation simultanée de deux tâches (la coordination de double tâches), la modifications des stratégies de récupération de l'information (telles que celles utilisées dans une tâche de génération aléatoire), la capacité à porter son attention sur un item pertinent tout en inhibant l'effet perturbateur provoqué par la présentation d'autres items (attention sélective) et l'activation des informations résidantes en mémoire à long terme. Cette proposition théorique avait pour but de fournir des axes de recherche sur base de distinctions conceptuelles. Par conséquent, la question de la nature exacte de ces fonctions (c'est à dire les processus spécifiques qu'elles englobent), ainsi que de leurs interrelations, n'a pas été abordée dans cette revue. Par ailleurs, Smith et Jonides (1999) ont proposé de faire une distinction entre (1) des processus d'attention/inhibition, permettant de se focaliser sur l'information pertinente, au détriment

de l'information distractive, (2) des processus de gestion attentionnelle intervenant lors de la réalisation simultanée de deux tâches, (3) des processus de planification de séquences de sous-tâches afin d'arriver à un but précis, (4) des processus de contrôle responsables de la mise à jour et de la vérification des contenus de la mémoire de travail, (5) des processus de codage des informations en mémoire de travail en fonction de leur moment de présentation et de leur localisation. Ces différentes propositions théoriques se sont vues confirmées par des travaux expérimentaux qui ont également fourni des arguments en faveur de l'existence de processus exécutifs distincts.

Ainsi, Miyake, Friedman, Emerson, Witzki, Howerter et Wagner (2000) ont tenté de déterminer, en utilisant des analyses en variables latentes, dans quelle mesure différentes fonctions exécutives peuvent être considérées comme unitaires (en ce sens qu'elles refléteraient le même mécanisme cognitif sous-jacent) ou non-unitaires. Le principe d'une analyse en variables latentes est d'extraire de façon statistique ce qui est commun à travers différentes épreuves considérées comme faisant intervenir une fonction cognitive putative, et d'utiliser cette mesure plus pure des processus cognitifs afin d'examiner quelles sont les relations sous-tendant différents processus cognitifs. Ces auteurs ont donc administré à un nombre important de sujets jeunes une série de tâches faisant intervenir différents processus exécutifs afin d'examiner dans quelle mesure trois fonctions exécutives classiquement rapportées dans la littérature peuvent être considérées comme distinctes: la fonction de mise à jour (c'est-à-dire la modification du contenu de la mémoire de travail en fonction des nouvelles entrées), les capacités de flexibilité (représentant la capacité de déplacer volontairement le foyer attentionnel d'une catégorie de stimuli à une autre, ou d'un processus cognitif à un autre) et les processus d'inhibition (dont le but est d'empêcher des informations ou des processus non pertinents de venir perturber la tâche en cours). Chacune de ces fonctions a été évaluée au moyen de trois épreuves distinctes, relativement simples et considérées comme faisant intervenir principalement la fonction exécutive d'intérêt. Des analyses factorielles confirmatoires ont démontré que les processus exécutifs de mise à jour, de flexibilité et d'inhibition se distinguent clairement l'un de l'autre mais n'apparaissent pas complètement indépendants et possèderaient quelques processus en commun. Ces résultats sont compatibles avec une conceptualisation du fonctionnement exécutif en termes à la fois d'unité et de diversité de fonctions. Miyake et al. ont proposé que ces processus communs aux différentes fonctions exécutives représentent soit la nécessité de maintenir en mémoire de travail des informations à propos des buts et du contexte de la tâche (Engle et al., 1999a), soit la mise en œuvre de processus inhibiteurs, ces processus d'inhibition étant considérés par certains auteurs comme l'unité de base du fonctionnement exécutif (e.g. Dempster & Corkill, 1999a,b ; Zacks, Hasher & Radvansky, 1996).

Un autre résultat intéressant de cette étude est d'avoir montré, au moyen d'une modélisation d'équations structurelles, que des tâches complexes et fréquemment utilisées afin d'explorer le fonctionnement exécutif ne sont pas complètement homogènes. En effet, les trois processus exécutifs isolés dans cette étude vont contribuer de façon différente à la réalisation de ces tâches. Par exemple, la performance au test de classement de cartes de Wisconsin (Kimberg, D'Esposito & Farah, 1997) dépend principalement du processus de flexibilité, tandis que la performance à l'épreuve de la tour de Hanoi (Humes et al., 1997) et à l'épreuve d'empan arithmétique (« *operation span* », Turner & Engle, 1989) dépendent respectivement des processus d'inhibition et des capacités de mise à jour, et que la tâche de génération aléatoire (Baddeley, 1966) dépend à la fois des capacités de mise à jour et d'inhibition. La seule tâche exécutive complexe qui n'est reliée à aucune des trois fonctions mises en évidence dans cette étude est une double tâche (nécessitant la réalisation simultanée d'une tâche spatiale de labyrinthe et d'une tâche verbale de génération de mots). Ceci suggère que la coordination de la réalisation simultanée de plusieurs tâches représenterait un processus exécutif distinct des processus de mise à jour, flexibilité et inhibition.

Friedman et Miyake (2004) ont également utilisé une analyse en variables latentes afin de démontrer qu'une diversité de processus pouvait coexister au sein d'une fonction exécutive initialement considérée comme unitaire, l'inhibition. En effet, les résultats de cette étude indiquent que

la résistance à l'interférence proactive peut être clairement dissociée de l'inhibition d'une réponse prédominante, ainsi que de la résistance à l'effet interférent d'items distracteurs. De plus, les deux processus d'inhibition mis en évidence (« résistance à l'interférence proactive » et « inhibition de réponses dominantes et d'items distracteurs ») contribuent dans des proportions différentes à la performance à un ensemble de tâches considérées comme impliquant le recours aux capacités d'inhibition. Ainsi, les auteurs montrent que la capacité à éviter la production de réponses stéréotypées dans une tâche de génération aléatoire (Baddeley, 1966), les coûts de permutation lors de la réalisation de tâches de flexibilité (Miyake et al., 2000) et le score au *Cognitive Failure Questionnaire* (Broadbent, Cooper, Fitzgerald & Parkes, 1982) sont liés à la dimension « inhibition de réponses dominantes et d'items distracteurs ». Le score à un questionnaire évaluant l'aptitude à supprimer les pensées intrusives (Wegner & Zanakos, 1994) et la performance au test d'empan de lecture (« *reading span* », Daneman & Carpenter, 1980) sont quant à eux liés à la dimension « résistance à l'interférence proactive ». Par contre, la mesure d'amorçage négatif (Kane, May, Hasher, Rahhal, & Stoltzfus, 1997) n'est liée à aucune des dimensions considérées.

Sur base de ces résultats, Friedman et Miyake (2004) proposent que l'inhibition doit davantage être conçue comme un ensemble de fonctions distinctes plutôt que comme une fonction unitaire générale. Par ailleurs, Friedman et Miyake proposent que le regroupement des fonctions « inhibition de réponses dominantes » et « inhibition d'items distracteurs » provient de ce que ces deux types de processus partagent la nécessité de maintenir actifs les buts de la tâche face à l'interférence provenant de stimuli externes. Au contraire, la distinction mise en évidence dans leurs analyse entre les processus « résistance à l'interférence proactive » et « inhibition d'items distracteurs et de réponses dominantes » serait due à l'existence de deux types d'interférence distincts, de nature interne pour le premier facteur (l'interférence provenant de ce que les items pertinents en mémoire ne pouvant plus être distingués des items non-pertinents), et externe pour le second (l'interférence provenant de la présence de stimuli distracteurs dans l'environnement, risquant de détourner du but de la tâche si ils parviennent à capturer l'attention).

Une critique à l'encontre des travaux de Miyake et collaborateurs (Miyake et al., 2000 ; Friedman & Miyake, 2004) concerne la façon dont les structures factorielles ont été mises en évidence. En effet, ces structures ne dépendent pas d'épreuves classiquement utilisées pour évaluer le fonctionnement exécutif (notamment dans une pratique clinique) mais se basent principalement sur des tâches beaucoup plus simples, et supposées plus « pures » (dans le sens où elles ne feraient intervenir quasi-exclusivement que le processus exécutif d'intérêt). Il apparaît donc particulièrement intéressant de déterminer si ces structures factorielles resteront pertinentes suite à l'utilisation de tâches exécutives multidéterminées (telles que l'épreuve de classement de cartes de Wisconsin). Par ailleurs, les participants à ces études étant des sujets jeunes, en bonne santé et d'un bon niveau scolaire, les résultats obtenus apparaissent donc difficilement généralisables à d'autres types de population, telles que des enfants, des personnes âgées ou des individus présentant une atteinte cérébrale.

Dans ce contexte, Fisk et Sharp (2004) ont administré une batterie de tâches exécutives classiquement utilisées en neuropsychologie à un groupe d'une centaine de sujets âgés de 18 à 81 ans. Cette batterie se composait d'épreuves d'empan de lecture et d'empan arithmétique, d'une épreuve de mise à jour de consonnes, du test de classement de cartes de Wisconsin, d'une tâche de génération aléatoire de lettres, de la tâche des séquences spatiales de Brooks (Brooks, 1967), d'épreuves de fluence verbale et d'un paradigme de double tâches. Une analyse en composante principale a mis en évidence 4 facteurs expliquant l'ensemble des performances des sujets à ces tâches exécutives. Trois de ces facteurs correspondent aux variables latentes précédemment identifiées par Miyake et al. (2000) : un facteur mise à jour (empan de lecture et empan arithmétique, mise à jour de consonnes et séquence spatiale de Brooks), un facteur inhibition (erreurs de répétitions et réponses stéréotypées à la tâche de génération aléatoire), et un facteur flexibilité (persévérations et nombre d'essais au WCST). Le quatrième facteur prend en compte les mesures de fluence verbale, et correspondrait à l'efficacité

de l'accès aux représentations résidentes en mémoire à long terme. De façon consistante avec ce qui a été observé précédemment par Miyake et al., les capacités de coordination de tâches doubles ne sont associées à aucun facteur en particulier. Il convient par ailleurs de souligner que les corrélations entre les facteurs mis en évidence sont de faible amplitude, ce qui témoigne de nouveau de la nature non-unitaire du fonctionnement exécutif. Les données de cette étude confirment donc la pertinence de la structure factorielle proposée par Miyake et al. (2000), en montrant que cette structure persiste lorsque les tâches exécutives utilisées sont multi-déterminées et les données obtenues sur un groupe d'âge plus hétérogène.

De plus, des données également compatibles avec la conceptualisation du fonctionnement exécutif proposée par Miyake et al. (2000) ont été observées chez des enfants âgés de 8 à 13 ans au moyen de tâches différentes, spécifiquement adaptées à ce groupe d'âge (Lehto, Juurjävi, Kooistra & Pulkinen, 2003). En effet, de nouveau, trois facteurs distincts ont été mis en évidence : un facteur « mémoire de travail », dont le dénominateur commun est la nécessité de garder l'information pertinente pour la tâche active en mémoire de travail et de centrer son attention sur les items cibles (ce qui semble conceptuellement assez proche du processus plus spécifique de mise à jour) ; un second facteur associé au processus d'inhibition, et un troisième facteur quant à lui associé au processus de flexibilité. De nouveau, les analyses factorielles confirmatoires montrent que le modèle rendant le mieux compte des données obtenues chez ces sujets considère ces trois facteurs exécutifs comme clairement distincts, bien que non totalement indépendants. Dans une étude plus récente comprenant des groupes de sujets s'échelonnant de 7 ans à l'âge adulte, Huizinga, Dolan et van der Molen (2006) ont également démontré l'existence de facteurs distincts de mémoire de travail et de flexibilité, mais aucun facteur regroupant l'ensemble des tâches d'inhibition n'a pu être mis en évidence. De façon particulièrement intéressante, cette étude a également montré que des trajectoires développementales spécifiques sous-tendent les différents processus exécutifs. En effet, les capacités de mémoire de travail se développent jusqu'à l'âge adulte, tandis que les capacités de flexibilité atteignent leur seuil de maturité à l'adolescence.

Finalement, Fournier, Larigauderie et Ganoac'h (2004) sont partis de la proposition théorique de Baddeley (1996) et ont tenté de déterminer l'existence de différentes capacités exécutives sous-tendant les grandes fonctions généralement attribuées à l'administrateur central de la mémoire de travail (coordination de double tâches, inhibition, récupération d'informations en mémoire à long terme et planification). Ainsi, les capacités de coordination de double tâche ont été évaluées au moyen de tâches combinant des aspects de stockage et de traitement de l'information (empan en ordre inverse pour du matériel verbal ou visuospatial), ou impliquant la réalisation de différents types de traitement mais ne nécessitant pas un stockage de l'information (tâche de traitement double), ou encore nécessitant le stockage simultané de deux types d'information (tâche de double stockage). Une tâche de génération aléatoire de lettres (Baddeley, 1966), l'épreuve de Hayling (Burgess & Shallice, 1996b), le Trail-Making test (Reitan, 1958) et l'épreuve de Stroop (Stroop, 1935) ont été administrées afin d'évaluer les capacités d'inhibition. Les capacités de récupération en mémoire à long terme ont quant à elles été évaluées au moyen de tâches de fluence verbale (phonologique, sémantique et alternée). Finalement, l'administration de tâches de résolution de problèmes arithmétiques et de labyrinthes a permis de déterminer les capacités de planification des sujets. Sur base d'une analyse en composante principale, cinq facteurs distincts ont été mis en évidence, qui ne correspondent pas exactement aux différentes fonctions proposées par Baddeley (1996). Ainsi, les capacités de coordination de double tâches représenteraient en réalité plusieurs facteurs distincts tels que : (1) la capacité à simultanément maintenir et manipuler des informations visuo-spatiales (empan inverse visuo-spatial, tâches de labyrinthe et Trail-Making test) ; (2) la capacité à simultanément maintenir et manipuler de l'information verbale (tâche de résolution de problèmes arithmétiques et l'empan verbal inverse) ; (3) la capacité à coordonner différents types de traitement ne nécessitant aucun stockage en mémoire de travail (tâche de traitement double). Les deux autres facteurs mis en évidence semblent correspondre, d'une part, à la capacité à inhiber de l'information non pertinente présentée simultanément ou

antérieurement au matériel cible (épreuve de Stroop et tâche de double stockage) ; et d'autre part à la capacité à mettre en œuvre des processus d'inhibition d'une réponse prédominante dans le contexte de processus de récupération en mémoire à long terme (génération aléatoire, Hayling, fluence verbale). Les résultats de cette étude semblent donc indiquer que les différentes fonctions proposées par Baddeley (1996) dépendent en réalité d'habiletés distinctes. Ainsi, les capacités de coordination semblent en réalité fortement liées à la nature du matériel à traiter, et les processus d'inhibition se distinguent selon qu'ils portent sur le traitement de l'information en cours ou la récupération d'information en mémoire à long terme.

1.3. Conclusion

L'ensemble des données cognitives et neuropsychologiques présentées dans cette section soutiennent donc les propositions théoriques selon lesquelles le fonctionnement exécutif ne représente pas un système global mais se composerait en réalité d'une série de fonctions distinctes (Baddeley, 1996 ; Rabbit, 1997 ; Smith et Jonides, 1999). Actuellement, l'existence des fonctions de mise à jour /mémoire de travail et flexibilité semble clairement établie à travers une série d'études (Miyake et al., 2000 ; Fisk & Sharp, 2004 ; Letho et al., 2003). Par contre, des incertitudes subsistent quant aux processus exacts englobés sous les termes « inhibition » et « coordination de double tâches ». En effet, un processus unitaire de coordination de double tâches soit ne parvient pas à être mise en évidence (Fisk & Sharp, 2004) soit renvoie à des processus distincts, liés notamment à la nature du matériel à traiter (Fournier et al., 2004). Par ailleurs, la fonction d'inhibition semble en réalité se composer d'une série de sous-fonctions distinctes (Friedman & Miyake, 2004 ; Fournier et al., 2004). Finalement, plusieurs de ces études semblent indiquer l'existence d'un substrat commun à ces fonctions. En accord avec les propositions de Kane et Engle (2002), ce substrat commun pourrait consister en une capacité générale de contrôle attentionnel ayant pour but le maintien actif d'une quantité limitée d'information représentant les buts et contextes de la tâche dans des environnement riches, inducteurs d'interférence. Cette capacité générale de contrôle attentionnel serait totalement indépendante des processus ou domaines cognitifs mis en jeu par la tâche.

2. LES SUBSTRATS CÉRÉBRAUX DU FONCTIONNEMENT EXÉCUTIF

2.1. Etudes neuropsychologiques de patients cérébro-lésés

Dès les années 80, la survenue d'un syndrome dysexécutif a été associé à la présence de lésions cérébrales situées au niveau des régions frontales (voir par exemple Shallice, 1988). En effet, les patients présentant une atteinte de la partie antérieure du cortex présentent des performances altérées à de nombreuses tâches évaluant différents aspects du fonctionnement exécutif, telles que les capacités de planification et de flexibilité, les processus d'inhibition et de détection de règles, ainsi que les capacités de catégorisation (Burgess & Shallice, 1996 a,b ; Cowey & Green, 1996 ; Manes et al., 2002 ; Milner, 1964 ; Owen et al., 1990 ; Shallice, 1982). Cependant, les études ayant évalué simultanément différents aspects du fonctionnement exécutif ont montré qu'une atteinte frontale, même relativement étendue, n'entraîne pas une altération générale du fonctionnement exécutif (voir par exemple Allain et al., 2001 ; Burgess & Shallice, 1994 ; Shallice & Burgess, 1993).

Dans ce contexte, une série de travaux a essayé de mettre en relation la localisation exacte de la lésion cérébrale et la spécificité de l'atteinte exécutive. Ainsi, Benton (1968) a été le premier à observer que les patients porteurs de lésions frontales gauches ont des performances plus faibles que les patients porteurs de lésions frontales droites lors de la réalisation d'épreuves de fluence verbale. Plus récemment, Stuss et al. (1998) ont affiné ces résultats et montré que seule la partie dorsolatérale du cortex préfrontal gauche est impliquée dans la performance aux tâches de fluence. En ce qui concerne les capacités d'inhibition, la performance à la tâche de stop-signal serait sous-tendue par le gyrus frontal inférieur droit (Aron, Fletcher, Bullmore, Sahakian & Robbins, 2003) et les régions

frontales médiales supérieures droites (Floden et Stuss, 2006 ; voir également Vendrell et al., 1995 pour une implication plus générale des régions frontales droites dans cette tâche), tandis que la performance à l'épreuve de Go/No-go dépendrait du gyrus frontal supérieur gauche (Picton et al., 2006). La capacité à inhiber des saccades oculaires réflexes dépendrait des régions préfrontales dorsolatérale (Ploner, Gaymard, Rivaud-Péchoux & Pierrot-Deseilligny, 2005), et la performance à l'épreuve de Stroop (en termes de précision de réponses) de la partie dorsale moyenne de la région cingulaire antérieure (Swick & Jovanovic, 2002). Par ailleurs, lors de tâches d'alternance, les patients porteurs de lésions frontales gauches présentent une altération des processus endogènes nécessaires à la reconfiguration des règles spécifiques à la tâche en cours lors de chaque alternance (Aron, Monsell, Sahakian & Robbins, 2004; Keele & Rafal, 2000 ; Mayr, Diedrichsen, Ivry & Keele, 2006 ; Mecklinger, von Cramon, Springer & Matthes-von Cramon, 1999 ; Rogers et al., 1998), tandis que les erreurs produites par les patients porteurs de lésions frontales droites sont plutôt liées à des problèmes d'inhibition de réponses inappropriées pour la sous-tâche en cours (Aron et al., 2004 ; Mayr et al., 2006). Récemment, du Boisgueheunec et al. (2006) ont montré que des lésions au niveau du gyrus frontal supérieur gauche entraînaient des déficits dans une tâche de type *n-back*, évaluant les capacités de mise à jour des sujets. Finalement, les capacités de catégorisation sont plus fortement altérées suite à une lésion frontale gauche que droite (ainsi qu'attesté par le nombre de catégories réussies et le nombre d'erreurs de persévération à l'épreuve de classement de cartes de Wisconsin ; Goldstein, Obrzut, John, Ledakis & Armstrong, 2004).

Cependant, un certain nombre de données ont amené à remettre en question l'hypothèse d'une implication exclusive des régions frontales dans le fonctionnement exécutif (pour une revue, voir Andrès, 2003b). En effet, plusieurs études ont montré que les patients porteurs de lésions frontales ne présentent pas systématiquement des performances déficitaires aux tâches évaluant les différents processus exécutifs. Des groupes de patients ont ainsi été décrits comme présentant une performance normale aux épreuves de fluence (Ahola, Vilkki & Servo, 1996), de coordination de tâches doubles (Andrès & Van der Linden, 2002 ; Vilkki, Virtanen, Surma-Aho & Servo, 1996) ; d'inhibition (Andrès & Van der Linden, 2001, 2002 ; Andrès, Van der Linden & Parmentier, 2007), de planification (Andrès & Van der Linden, 2001 ; Cockburn, 1995) et de déduction de règles opératoires (Andrès & Van der Linden, 2001), et également à la tâche de classement de cartes de Wisconsin (Anderson, Damasio, Jones & Tranel, 1991 ; Crockett, Bilsker, Hurwitz & Kozak, 1986 ; Wallesch, Kornhuber, Kunz & Brunner, 1983). De plus, il apparaît une importante hétérogénéité dans les résultats de différentes études ayant utilisé un matériel similaire (telles qu'un paradigme de double tâches ou des épreuves de fluence verbales), certaines études montrant une performance préservée (Ahola et al., 1996 ; Baddeley et al., 1997) et d'autres une performance altérée (Cowey & Green, 1996 ; Perret, 1974). Un examen plus approfondi de la nature des lésions suggère que des troubles exécutifs surviennent plus fréquemment suite à une atteinte lésionnelle diffuse (par exemple dans un contexte d'épilepsie, ou des lésions frontales s'étendant à d'autres régions cérébrales [Cowey & Green, 1996 ; Simkins-Bullock, Brown, Greiffenstein, Malik, McGillicuddy, 1994]) que suite à une atteinte frontale focalisée (Andrès & Van der Linden, 1998, 2001 ; Vilkki et al., 1996). Par ailleurs, d'autres données indiquent que des patients porteurs de lésions situées en dehors des régions frontales peuvent également présenter un syndrome dysexécutif. En effet, Mountain et Snow-William (1993) ont montré que, si de nombreux patients avec lésions frontales présentent des déficits à une épreuve de catégorisation (le test de classement de cartes du Wisconsin), des sujets atteints de lésions non frontales peuvent aussi présenter d'importants signes de persévération à cette épreuve. De façon similaire, Gehring et Knight (2002) ont mis en évidence une diminution des capacités d'alternance chez un patient présentant une atteinte focale au niveau de la région pariétale droite, tandis que des patients porteurs de lésions au niveau des régions préfrontales ne présentaient pas de telles difficultés.

Dans leur ensemble, ces résultats amènent donc à relativiser l'hypothèse initiale de Shallice (1982) selon laquelle le fonctionnement exécutif dépend des régions frontales. En effet, les troubles exécutifs, même si ils sont fréquemment associés à une atteinte des régions antérieures du cerveau,

peuvent également survenir suite à l'atteinte de régions cérébrales postérieures. De plus, l'étiologie lésionnelle indique qu'un dysfonctionnement exécutif est plus fréquemment associé à des lésions diffuses que focales. Dans ce contexte, il convient de signaler que des déficits exécutifs ont été décrits lors du vieillissement normal et dans la maladie d'Alzheimer, ces deux populations présentant un dysfonctionnement cérébral diffus (Collette & Van der Linden, 2005). Dans une revue de la littérature et une méta analyse récente, Alvarez et Emori (2006) ont clairement mis en évidence la sensibilité, mais pas la spécificité, de différentes mesures exécutives, à la présence de lésions frontales. En d'autres termes, leurs résultats indiquent qu'à la fois l'intégrité des régions frontales et non frontales est indispensable à un fonctionnement exécutif efficace. Dans leur ensemble, ces différents résultats suggèrent que le fonctionnement exécutif pourrait en réalité dépendre d'un large réseau cérébral impliquant à la fois des régions antérieures et postérieures (D'Esposito & Grossman, 1996 ; Fuster, 1993 ; Morris, 1994a,b ; Weinberger, 1993).

2.2. Etudes en imagerie cérébrale fonctionnelle de sujets sains¹

Les études de patients cérébro-lésés ont apporté des arguments en faveur de l'implication de régions cérébrales tant antérieures que postérieures lors de la mise en œuvre de différents processus exécutifs. Cependant, ces études n'ont pas permis de mettre en évidence l'ensemble du réseau impliqué durant la réalisation de ce type de tâches. Dans ce contexte, l'application de techniques d'imagerie cérébrale fonctionnelle (et plus particulièrement la tomographie à émission de positons, TEP, et l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, IRMf) chez des sujets sains apparaissent comme une approche complémentaire particulièrement intéressante à l'étude des patients cérébro-lésés. En effet, ces techniques vont permettre d'identifier de façon directe les régions cérébrales impliquées lors de la réalisation de tâches exécutives particulières et devraient également apporter des informations quant à la nature unitaire ou non unitaire des différents processus exécutifs.

De nombreux travaux s'étant intéressés aux substrats cérébraux du fonctionnement exécutif chez des sujets sains se sont basés sur des tâches globalement similaires à celles utilisées lors de l'examen de patients cérébro-lésés et ont utilisé des paradigmes expérimentaux de type « soustraction cognitive ». En d'autres mots, la logique générale de ces études d'imagerie cérébrale a été de comparer l'activité métabolique des sujets dans deux conditions : (1) lors de la réalisation de la tâche exécutive (« condition expérimentale ») ; (2) lors de la réalisation d'une tâche semblable à la tâche expérimentale en ce qui concerne les aspects moteurs, perceptifs et de mémoire, mais qui ne met en jeu aucun processus exécutif (« condition de contrôle »). La comparaison des patterns d'activité cérébrale obtenus dans les conditions expérimentale et de contrôle a permis d'isoler les régions cérébrales spécifiquement associées à la mise en route de différents processus exécutifs.

La suite de ce chapitre peut se subdiviser en quatre grandes parties : (1) en référence au modèle initial de mémoire de travail de Baddeley (1986), les principales études ayant tenté de déterminer si les processus de maintien temporaire de l'information dépendent bien de régions cérébrales distinctes de celles sous-tendant les processus de l'administrateur central seront tout d'abord présentées ; (2) nous décrirons ensuite les travaux qui ont utilisé des tâches exécutives globalement similaires à celles utilisées lors de l'évaluation neuropsychologique de patients cérébro-

¹ La majorité des éléments présentés dans cette section sont extraits des revues de question suivantes :

Collette F., Van der Linden M. (2002b). Brain imaging of the central executive component of working memory [Review]. *Neuroscience and Biobehavioral Review*, 26, 105-125.

Collette F., Hogge M., Salmon E. Van der Linden M. (2006). Exploration of the neural substrates of executive functioning by functional neuroimaging. *Neuroscience*, 139, 209-221.

lésés. ; (3) les études ayant utilisé des tâches cognitives plus spécifiques, supposées faire intervenir un processus cognitif particulier seront ensuite présentées (avec un intérêt tout particulier pour les trois processus distingués par Miyake et al., 2000) ; (4) finalement, les quelques travaux s'étant intéressés à la nature transitoire ou continue des modifications de l'activité cérébrale associée à la mise en œuvre des processus exécutifs seront brièvement décrits.

2.2.1. Dissociation des fonctions de stockage et de traitement

De façon générale, les premières études ayant exploré les substrats cérébraux du fonctionnement exécutif dans le cadre du modèle de mémoire de travail de Baddeley ont utilisé des épreuves qui ne permettaient pas d'isoler parfaitement les processus de stockage de l'information des processus purement exécutifs (voir par exemple les études ayant utilisé le paradigme « *n-back* » ; Cohen et al., 1994 ; Mellers et al., 1995). Par conséquent, certaines des régions cérébrales identifiées dans ces études, et attribuées à la mise en œuvre de processus exécutifs, pourraient en réalité témoigner de l'implication plus importante de processus de maintien temporaire des informations durant la condition expérimentale par rapport à la condition de contrôle.

Les trois études décrites ci-dessous ont été particulièrement attentives à ce problème et ont utilisé un paradigme (la tâche d'empan alphabétique) qui permet de contrôler précisément la contribution des systèmes de stockage durant la manipulation de l'information maintenue en mémoire de travail. Ce paradigme se compose de deux conditions, égalisées quant à leur charge mnésique. Dans la première condition, les sujets doivent traiter des informations verbales non pas selon l'ordre sériel (c'est à dire l'ordre de présentation, comme dans les tâches d'empan classique) mais bien selon l'ordre alphabétique. Les processus exécutifs intervenant dans cette condition comprennent l'inhibition du rappel de l'ordre sériel, l'extraction de l'ordre alphabétique (qui est une information résidant en mémoire à long terme), et la vérification de cet ordre afin de réarranger la séquence d'items avant de produire une réponse (c'est à dire un processus de manipulation de l'information se trouvant en mémoire de travail). La seconde condition, quant à elle, implique seulement un traitement « passif » de l'information selon l'ordre sériel (Belleville, Rouleau & Caza, 1998).

Les régions cérébrales mises en évidence durant la tâche d'empan alphabétique ont été explorées par l'équipe de D'Esposito au moyen de l'IRMf. Ces auteurs ont montré, sur base de régions d'intérêt, une augmentation de l'activité cérébrale spécifique à la manipulation de l'information au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral (BA 9 et 46), tandis que l'activité au niveau du cortex préfrontal ventrolatéral (BA 44, 45 et 47) est similaire pour les conditions de maintien simple et de manipulation (D'Esposito, Postle, Ballard & Lease, 1999a). Ces données suggèrent que le cortex préfrontal dorsolatéral serait plus particulièrement impliqué lorsque la tâche à réaliser nécessite une transformation de l'information maintenue en mémoire de travail (dans ce cas, une modification de l'agencement sériel des items). Dans une seconde étude, Postle, Beger et D'Esposito (1999) ont également utilisé cette tâche afin de tester l'hypothèse selon laquelle les processus sous-tendant strictement les demandes de stockage de la tâche peuvent être dissociées de façon anatomique des processus supportant la demande exécutive, cela en contrastant directement les variables « charge mnésique » (5 vs 2 items) et « traitement alphabétique » (présent vs absent). Sur base d'analyses en régions d'intérêt, il apparaît que la région péri-sylvienne gauche (BA 39 et BA 40) est sensible à la charge mnésique (mais pas à la manipulation alphabétique), et serait donc spécifiquement associée à des processus de stockage. Par contre, les régions du cortex préfrontal dorsolatéral (BA 9 et BA 46) sont sensibles uniquement à la manipulation de l'information, ce qui indique leur implication préférentielle dans le fonctionnement exécutif.

Nous avons également utilisé cette tâche afin d'explorer les régions cérébrales impliquées dans le processus de manipulation mais, contrairement aux études précédentes, sans définir d'à-priori anatomiques et notre plan d'analyse a été construit afin d'évaluer si les régions impliquées dans la manipulation de l'information variaient selon que l'information à traiter devait ou non être maintenue

en mémoire de travail (Collette et al., 1999a). Quatre conditions ont été administrées : (1) rappel des mots selon l'ordre sériel ; (2) rappel des mots selon l'ordre alphabétique ; (3) lecture des mots selon l'ordre sériel ; (4) lecture des mots selon l'ordre alphabétique. Les régions impliquées dans la manipulation de l'information (déterminées sur base de la comparaison entre les deux tâches de traitement alphabétique et les deux tâches de traitement sériel) sont une région pariétale (principalement latéralisée à gauche) se situant au niveau du sillon intrapariétal, ainsi que des régions frontales bilatérales (BA 10/46 et BA 9/6). De plus, l'analyse en interaction entre les facteurs « mémoire » et « manipulation » ne met pas en évidence d'activité cérébrale supplémentaire, ce qui semble indiquer que les régions cérébrales impliquées dans la manipulation de l'information sont similaires que ces informations doivent ou non être maintenues en mémoire de travail.

Dans leur ensemble ces études ont montré l'implication de régions cérébrales globalement similaires (principalement le cortex préfrontal dorsolatéral) lorsque les sujets doivent manipuler de façon active des informations maintenues en mémoire de travail. De plus, nous avons également mis en évidence une implication de régions cérébrales postérieures (et plus précisément pariétales) lors de la manipulation de l'information. Un tel pattern d'activité est compatible avec les résultats d'études neuropsychologiques ayant montré qu'un dysfonctionnement exécutif pouvait également survenir suite à une atteinte cérébrale postérieure. Bien que d'autres études soient nécessaires pour confirmer cette interprétation, ces données semblent être en accord avec la proposition selon laquelle le contrôle exécutif nécessite l'intégration d'informations venant de différentes régions cérébrales antéro-postérieures.

2.2.2. Les substrats cérébraux sous-tendant des tâches exécutives multi-déterminées.

Dans cette section les études ayant exploré les substrats cérébraux du fonctionnement exécutif au moyen de tâches globalement similaires à celles utilisées dans la pratique clinique seront brièvement présentées. Ces travaux ont notamment utilisé l'épreuve de classement de cartes de Wisconsin (WCST ; Faith Berman et al., 1995 ; Nagahama et al., 1996 ; Ragland et al., 1997), l'épreuve de la Tour de Londres (Baker et al., 1996 ; Dagher, Owen, Boecker & Brooks, 1999 ; Morris, Ahmed, Syed & Toone, 1993), des tâches de génération aléatoire (Jahanshashi, Dirnberger, Fuller & Frith, 2000) et des épreuves de fluence verbale (Frith, Friston, Liddle & Frackowiak, 1991 ; Paulesu et al., 1997 ; Phelps, Hyder, Blamire & Shultans, 1997). La performance au WCST a été associée à des augmentations bilatérales de l'activité cérébrale au niveau des régions préfrontales latérales, pariétale inférieure et occipitale, et également (bien que dans une moindre mesure) au niveau des régions frontopolaire, orbitaires médiales, et temporales (pour une méta-analyse, voir Buchsbaum, Greer, Chang & Faith Berman, 2005). Lorsque l'activité cérébrale durant la réalisation de l'épreuve de la Tour de Londres est comparée à celle de tâches nécessitant les mêmes composantes sensorimotrices (mais pas de planification de l'action), des augmentations de l'activité cérébrale sont observées au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral gauche, du cortex frontal supérieur, du cortex (pré)moteur, de la région cingulaire antérieure et de la région frontopolaire droite (Baker et al., 1996 ; Dagher et al., 1999 ; Morris et al., 1993). Des augmentations de l'activité cérébrale ont également été observées (mais dans une moindre mesure) dans les régions cérébrales postérieures : précunéus, cortex pariétal inférieur gauche, cortex pariétal supérieur bilatéral, et régions occipitales, également de façon bilatérale (Baker et al., 1996 ; Dagher et al., 1999). De plus, Newman, Carpenter, Varma et Just (2003) ont montré, en utilisant des analyses en connectivité fonctionnelle, que la région préfrontale droite serait impliquée dans la génération d'un plan, la région préfrontale gauche dans l'exécution de ce plan, la région supérieure droite dans des processus attentionnels, et une région homologue à gauche représenterait un espace de travail visuo-spatial. La tâche de génération aléatoire de nombres est associée à une augmentation significative du cortex préfrontal dorsolatéral gauche, de la région cingulaire antérieure, du cortex pariétal supérieur bilatéral, du cortex frontal inférieur droit, et du cervelet de façon bilatérale (Jahanshashi, Dirnberger, Fuller & Frith, 2000). Les épreuves de fluence

verbale ont été associées de façon consistante avec le gyrus frontal inférieur gauche (BA 45), la région cingulaire antérieure et, dans une moindre mesure, le cortex préfrontal dorsolatéral (BA 9/46), le gyrus parahippocampique droit, la région pariétale inférieure, le gyrus frontal supérieur et moyen gauche (BA 8) (Frith et al., 1991 ; Paulseu, 1997 ; Phelps et al., 1997).

Les résultats de ces différentes études montrent que de nombreuses régions cérébrales (tant antérieures que postérieures) apparaissent plus actives lorsque l'activité de la tâche contrôle est soustraite de l'activité de la tâche expérimentale. Etant donné le nombre élevé de régions mises en évidence, il apparaît difficile d'attribuer un rôle fonctionnel spécifique à ces régions (voir cependant Newmann et al., 2003). Toutefois, les tâches exécutives présentées ci-dessus sont relativement complexes et multidéterminées. Par exemple, Miyake et al. (2000) ont précédemment démontré que la génération aléatoire de nombres dépend en réalité à la fois des processus exécutifs d'inhibition et de mise à jour. Ainsi, une explication au pattern d'activité diffus mis en évidence par ces différentes épreuves serait que chacune de ces tâches implique en réalité la mise en œuvre de plusieurs processus exécutif dans des proportions variées. De plus, étant donné le grand nombre de processus cognitifs distincts impliqués dans ces tâches à vocation clinique, le développement de tâches de contrôle prenant en compte l'ensemble des processus de « non-intérêt » (exécutifs ou autres) s'avère particulièrement ardu. Par conséquent, nous ne pouvons exclure l'hypothèse que certaines des régions cérébrales qui semblent associées à la mise en œuvre du processus exécutif d'intérêt soient en réalité associées à l'intervention d'autres processus exécutifs, ou de processus non-exécutifs de haut niveau (tels que des processus attentionnels ou mnésiques)

2.2.3. Exploration des régions cérébrales sous-tendant des processus spécifiques

Par conséquent, d'autres études ont été réalisées, qui avaient pour but d'explorer le fonctionnement exécutif au moyen de tâches beaucoup plus spécifiques, supposées faire intervenir un processus exécutif de manière isolée. Dans les paragraphes suivants, les travaux qui se sont intéressés aux processus exécutifs de mise à jour, flexibilité, inhibition et coordination de tâches doubles seront présentés. La description des régions cérébrales qui interviennent lors de la mise en œuvre de ces processus apparaît en effet particulièrement intéressante, ces processus ayant été clairement dissociés d'un point de vue cognitif (Miyake et al., 2000).

2.2.3.1. Les substrats cérébraux du processus de mise à jour

Le processus de mise à jour est considéré comme un des processus exécutifs les plus importants (Miyake et al., 2000 ; Shimamura, 2000). Ce processus consiste à continuellement modifier le contenu de la mémoire de travail suite à la présentation de nouvelles informations, et est impliqué dans de nombreuses activités de la vie quotidienne, telles que l'apprentissage et l'organisation d'informations récemment acquises. La fonction de mise à jour a été explorée en utilisant la *running span task* (Morris & Jones, 1990 ; Pollack et al., 1959) pour du matériel verbal (Salmon et al., 1996 ; Van der Linden et al., 1999), ainsi qu'au moyen de tâches de type « *n-back* » pour des lettres, des positions spatiales ou du matériel non verbal (Braver et al., 1997 ; Jonides et al., 1997 ; Schumacher et al., 1996 ; Smith, Jonides & Koeppe, 1996). La tâche de mise à jour consiste à présenter des listes d'items dont la longueur est inconnue aux participants, et à leur demander de rappeler un nombre pré-spécifié d'items de chaque liste (par exemple, rappeler les 4 derniers items de listes de 4, 6, 8 et 10 items). Dans les tâches de type *n-back*, les items sont également présentés de façon séquentielle mais cette fois les sujets doivent décider, pour chaque item présenté, si il est semblable ou non à celui présenté *n* items auparavant.

La réalisation des tâches de type *n-back* (par comparaison à des épreuves de contrôle nécessitant les mêmes traitements perceptifs et moteurs, ainsi que des capacités de stockage à minima) a été associée à des modifications de l'activité cérébrale non seulement au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral (BA 9/46), du cortex frontal inférieur (BA 44), de la région cingulaire antérieure, mais

également dans des régions cérébrales postérieures, telles que le cortex pariétal postérieur et supérieur (BA 40/7). De plus, les régions cérébrales associées à cette tâche se situent plutôt à gauche (ou sont bilatérales) lorsque les items présentés consistent en lettres, tandis que les versions spatiales et visuelles impliquent une augmentation de l'activité cérébrale localisée dans l'hémisphère droit (Owen et al., 1998 ; Smith et al., 1996). De plus, une augmentation de la charge mnésique (c'est à dire le nombre d'items intercalés entre ceux devant être comparés) entraînera une activité plus importante dans l'ensemble du réseau, plutôt que le recrutement de régions cérébrales supplémentaires (Jonides et al., 1997). Ces données ont été synthétisées dans une revue de question récente d'Owen et collaborateurs (Owen, McMillan, Laird & Bullmore, 2005), qui ont montré que le cortex prémoteur latéral, le cortex prémoteur médial et la région cingulaire, le cortex préfrontal dorsolatéral et ventrolatéral, les pôles frontaux, ainsi que le cortex pariétal postérieur latéral et médial sont fortement activés, quelque soit le matériel utilisé. Il existe cependant des spécialisations au sein de ce réseau. En effet, la réalisation de cette tâche avec du matériel verbal entraînera une activité plus importante dans la région préfrontale ventrolatérale gauche, impliquée dans la production du discours interne (« *inner speech* »), tandis qu'un traitement des localisations spatiales entraînera plutôt une augmentation d'activité au niveau de la région préfrontale dorsolatérale droite, du cortex prémoteur latéral et pariétal postérieur, c'est à dire un ensemble de régions correspondant à un réseau attentionnel spatial (Mesulam, 2000).

A ce jour, l'épreuve de *running span* a été utilisée uniquement dans deux études en tomographie à émission de positons (TEP). Dans la première étude (Salmon et al., 1996), la comparaison de la tâche de mise à jour avec la tâche de contrôle (nécessitant le maintien simple en mémoire d'un nombre équivalent de consonnes) a mis en évidence des foyers significatifs d'activité au niveau du gyrus frontal moyen gauche (BA 46/10) et droit (BA 9), du pôle frontal droit (BA 10), du lobe pariétal inférieur (BA 40) et du gyrus angulaire (BA 39) droit, ainsi qu'au niveau du gyrus supramarginal gauche (BA 40). Ces données confirment l'implication du cortex préfrontal dans le fonctionnement de l'administrateur central, et mettent également en évidence une intervention des régions postérieures. Cependant, un problème inhérent à cette étude est que la procédure de rappel sériel (telle qu'utilisée dans la version originale de l'épreuve) a été remplacée par une épreuve de reconnaissance. Or, il semblerait que cette procédure de reconnaissance ait induit une utilisation préférentielle du registre visuo-spatial au détriment de la boucle phonologique. Par conséquent, il ne peut être exclu que l'activité de certaines des régions trouvées dans cette étude (et plus particulièrement les régions pariétales) soit due à la génération et au stockage temporaire d'items visuo-spatiaux plutôt qu'au fonctionnement exécutif. Par ailleurs, la tâche du sujet consistait à maintenir six items en mémoire de travail, ce qui constitue une charge mnésique proche (ou supérieure) du niveau d'empan et aurait pu entraîner l'intervention de l'administrateur central déjà lors de la réalisation de la tâche de contrôle (Baddeley, 1986).

Par conséquent, une seconde étude a été réalisée afin d'identifier, parmi cet ensemble de régions, celles réellement spécifiques à la fonction de mise à jour de l'information (Van der Linden et al., 1999). Cette fois, le nombre d'items à maintenir en mémoire a été diminué de 6 à 4 afin de supprimer une éventuelle intervention de l'administrateur central lors de la tâche de contrôle et le recours aux stratégies visuelles a été minimisé en remplaçant la tâche de reconnaissance par une tâche de rappel sériel. La tâche expérimentale consistait en une tâche de mise à jour à 4 (répéter les 4 dernières lettres de séries de 6, 8 ou 10 lettres) et la tâche de contrôle en la répétition sérielle de listes de 4 lettres. La comparaison de la tâche expérimentale avec la tâche de contrôle met en évidence une zone d'activité cérébrale dont le point le plus actif se situe au niveau du cortex fronto-polaire gauche (BA 10), et qui s'étend jusqu'aux régions frontales moyennes (BA 46) et inférieures (BA 44/45). Il existe également une activation de moindre amplitude au niveau du cortex fronto-polaire (BA 10) droit. Par conséquent, les données de cette seconde étude sont plutôt en faveur de l'attribution au cortex fronto-polaire d'un rôle spécifique lors du processus de mise à jour de l'information en mémoire de travail.

En conclusion, les régions cérébrales qui peuvent être associées au processus de mise à jour semblent varier quelque peu selon le matériel et la procédure exacte utilisée. Toutefois, il apparaît de façon assez consistante que ce processus fait intervenir simultanément différentes régions antérieures du cerveau (cortex préfrontal dorsolatéral, région frontale inférieure et régions cingulaire) et également des régions pariétales (postérieures et supérieures). Parmi cet ensemble de régions, Van der Linden et al. (1999) ont souligné le rôle prédominant de la région frontopolaire. Cette région a été associée à l'évaluation et à la sélection de l'information générée de façon interne (Christoff & Gabrielli, 2000), un processus clé lors de la réalisation de la tâche de *running span*, nécessitant de continuellement réorganiser la séquence d'items maintenue en mémoire en fonction de la présentation de nouvelles informations.

2.2.3.2. Les substrats cérébraux du processus de flexibilité

Des réactions efficaces aux stimuli environnementaux nécessitent des déplacements fréquents et rapides du foyer attentionnel entre les différents aspects des stimuli à traiter ou entre plusieurs opérations cognitives distinctes. Cette capacité de flexibilité représente également un aspect important du contrôle exécutif (Norman & Shallice, 1986). L'exploration des régions cérébrales sous-tendant ce processus s'est principalement basée sur des paradigmes nécessitant d'alterner entre (1) la réalisation de différentes tâches cognitives, (2) plusieurs associations stimulus-réponse (la tâche à effectuer restant quant à elle constante), (3) différents « sets cognitifs » au sein d'une même tâche (un set cognitif représentant toutes les informations relatives à la tâche, par exemple traiter la forme ou la couleur de l'item).

Le processus exécutif de flexibilité a été associé à un large réseau cérébral antéro-postérieur, mettant principalement en jeu un ensemble de régions préfrontales, pariétales et également sous-corticales (Brass & Von Cramon, 2004 ; Braver, Reynolds & Donaldson, 2003 ; Dove et al., 2000 ; Dreher & Faith-Berman, 2002 ; Fink et al., 1997 ; Gurd et al., 2002 ; Konishi et al., 1999a, 2002 ; Luks, Simpson, Feiwell & Miller, 2002 ; Nagahama et al., 1996, 2001 ; Pollman, Dove, von Cramon & Wiggins, 2000 ; Rogers, Andrews, Grasby, Brooks & Robbins, 2000 ; Swainson et al. 2003 ; Sylvester et al., 2003 ; Wilkinson, Halligan, Marshall, Büchel & Dolan, 2001). Cependant, ces études ayant utilisé des tâches et des procédures relativement divergentes, il est difficile de déterminer, parmi cet ensemble de régions, celles qui peuvent être clairement attribuées au processus de flexibilité ou qui dépendent des caractéristiques particulières de chacune des tâches.

Dans ce contexte, deux méta-analyses récentes ont permis de mieux cerner les régions cérébrales associées au processus de flexibilité, indépendamment du type de tâche administrée. Ainsi, Wager, Jonides et Reading (2004) ont mis en évidence que les capacités de flexibilité dépendaient principalement du sillon intrapariétal postérieur et antérieur, de façon bilatérale, de la région occipitale gauche (BA 19) et prémotrice droite (BA 6), ainsi que du cortex cingulaire (BA 6/32) ; et également (mais de façon moins significative), du cortex préfrontal dorsolatéral (BA 6/9) et de l'insula antérieure, cela de nouveau de façon bilatérale. Il existe de plus des distinctions subtiles au sein de ces régions selon le processus exact de flexibilité requis. Ainsi, l'alternance de localisation dépend de régions plus antérieures et médiales du cortex prémoteur et pariétal droit, tandis que l'alternance entre différentes caractéristiques d'un objet est associée à une activité plus antérieure et supérieure du sillon intrapariétal gauche. Par ailleurs, en utilisant une technique similaire mais en se concentrant uniquement sur les régions cérébrales antérieures, Derrfuss, Brass, Neumann et von Cramon (2005) ont montré qu'une série de régions sont associées de façon consistante à différents paradigmes de flexibilité (alternance entre tâches, associations stimulus-réponse, modification du « set cognitif ») : la jonction frontale inférieure² de façon bilatérale, (BA 6/8/44), le gyrus frontal inférieur gauche (BA 44/45), le

² Cette région, identifiée par Brass et al. (2005), se situe entre le sillon frontal inférieur et le sillon précentral inférieur et comprend certaines parties des aires de Brodmann 6, 9 et 44. Il s'agit d'une zone de transition entre

sillon frontal inférieur droit (BA 46/45), le gyrus frontal supérieur médian (BA 8), le cortex cingulaire antérieur/aire motrice supplémentaire (BA 32/6), et l'insula.

En ce qui concerne le rôle fonctionnel attribué à ces régions, Derrfuss et al. (2004, 2005) ont proposé que la jonction frontale inférieure soit impliquée dans des processus de contrôle qui fourniraient un signal biaisant aux régions postérieures afin d'établir la configuration stimulus-réponse nécessaire à la réalisation de la nouvelle tâche. Par ailleurs, la région cingulaire antérieure interviendrait, selon le paradigme utilisé, soit dans l'initiation d'une nouvelle séquence de tâches (Dreher & Faith Berman, 2002) ou lors de la résolution de conflits entre différents types de traitement de l'information (par exemple, des traitements de type local/global; Weissman, Giesbrecht, Song, Mangun & Woldorff, 2003). L'insula quant à elle pourrait être impliquée plus spécifiquement dans la résolution de l'interférence associée au passage d'un « set cognitif » à un autre (Sylvester et al., 2003). De façon générale, l'activité observée dans les régions postérieures a plutôt été associée à des processus de nature attentionnelle. Ainsi, le cortex pariétal supérieur est généralement considéré comme une région supramodale impliquée dans la réorientation de l'attention lors du passage d'une tâche à l'autre. En effet, cette région est impliquée non seulement lorsque des composantes visuelles et spatiales interviennent dans la tâche (Vandenberghe, Gitelman, Parrish & Melusam, 2001), mais également lorsqu'il s'agit de traiter de l'information verbale (Gurd et al., 2002). Dans ce contexte, Sohn, Ursu, Anderson, Stenger et Carter (2000) considèrent que l'activité des régions pariétales supérieures et postérieures reflète la préparation endogène nécessaire à la réalisation d'une sous-tâche, tandis que le cortex pariétal inférieur serait responsable de la mise en jeu de processus induits par la présentation des items (processus « stimulus-driven ») durant une sous-tâche particulière.

Il convient cependant de signaler l'existence d'une série de travaux dont les résultats mettent quelque peu en doute l'existence de substrats cérébraux spécifiques au processus de flexibilité, et également la localisation de ce processus au sein des régions frontales. Ainsi, quelques études (Dove et al., 2000 ; Gurd et al., 2002) ne sont pas parvenues à mettre en évidence, parmi les régions associées à ce processus, de régions qui ne soient pas déjà activées lors de la réalisation des tâches de contrôle. Par ailleurs, Dreher, Koechlin, Omar et Grafman (2002) ont montré que les régions cérébrales spécifiquement associées à l'alternance de tâches ne se distinguent en réalité pas d'une condition dans laquelle les sujets doivent maintenir les deux tâches en mémoire, sans nécessité d'alternance. Finalement, les résultats obtenus par Wylie, Javitt et Foxe (2003) au moyen de potentiels évoqués indiquent que certains aspects de contrôle pourraient être pris en charge par des régions postérieures. En effet, la première activité différentielle observée lors d'une tâche de flexibilité se situe dans les régions pariétales postérieures, et non dans les régions frontales, ce que les auteurs interprètent en proposant que le cortex pariétal soit responsable des processus de désengagement, réorientation et engagement de l'attention d'une tâche à l'autre, et module l'activité des régions frontales, responsables quant à elles du maintien de la représentation du contexte et des buts de la tâche. L'existence d'un processus de contrôle responsable de la reconfiguration du but et contexte de la tâche suite à une alternance a également été récemment mise en cause par Wylie, Javitt et Foxe (2004). Ces auteurs ont en effet montré que, lorsque plusieurs tâches impliquant des associations stimulus-réponse différentes sont successivement présentées, il persiste une activité significative dans les régions corticales qui sous-tendaient les associations précédemment apprises mais qui ne sont cependant plus pertinentes pour la sous-tâche en cours. Pour les auteurs, ce pattern de résultats s'explique mieux dans le cadre de modèles qui conçoivent les processus de flexibilité en terme de compétition entre différentes représentations (simultanément disponibles) des tâches à effectuer plutôt qu'en terme de reconfiguration du système suite à la présentation de l'indice d'alternance.

Dans leur ensemble, ces études ont donc montré que le processus exécutif de flexibilité est associé à un certain nombre de régions cérébrales antérieures et postérieures, et que certaines de ces

le cortex prémoteur et préfrontal, dont les coordonnées dans l'espace de Talairach sont les suivantes x : +/-47, y : 1 à 10, z : entre 27 et 40.

régions (notamment le sillon intrapariétal, les régions frontales latérales et la région cingulaire antérieure) sont trouvées de façon consistante à travers les études (Wagner et al., 2004 ; Derrfuss et al., 2005). Cependant, le nombre élevé de régions impliquées suggère que le processus de flexibilité pourrait en réalité n'être que le produit de la mise en œuvre de toute une série de sous-processus attentionnels et de contrôle. Finalement, il convient de signaler que les relations entre capacités de flexibilité et de gestion des tâches doubles restent largement débattues en psychologie cognitive (par exemple, Hartley & Little, 1999), et que certaines données obtenues en imagerie cérébrale fonctionnelle semblent indiquer que ces deux processus pourraient dépendre en réalité de réseaux cérébraux fortement similaires (Dreher et al., 2002).

2.2.3.3. Les substrats cérébraux du processus d'inhibition

L'inhibition représente également un des processus exécutif identifié par Miyake et al. (2000), et des troubles de l'inhibition constituent une des conséquence les plus fréquentes d'une atteinte cérébrale (Baddeley, 1986 ; Norman & Shallice, 1986). Les études en neuroimagerie cérébrale fonctionnelle ayant exploré les phénomènes d'inhibition dans les domaines perceptifs, moteurs et langagiers ont montré l'implication d'un grand nombre de régions : le cortex cingulaire antérieur, les régions préfrontales, temporales et pariétales, ainsi que certaines régions temporales et le cervelet (Banich et al., 2000a,b, 2001 ; Barch et al., 2001 ; Bench et al., 1993 ; Busch et al., 1998 ; Carter et al., 1995 ; Chee, Sriram, Siong Soon & Ming Lee, 2000, Garavan & Stein, 1999 ; George et al., 1994 ; Harrison et al., 2005 ; Larrue, Celsis, Bés & Marc-Vergnes, 1994 ; Leung, Skudlarski, Gatenby, Peterson & Gore, 2000 ; MacDonald, Cohen, Stenger & Carter, 2000 ; Milham et al., 2001, 2002, 2003 ; Pardo, Pardo, Janer & Raichle, 1990 ; Petersen et al., 1999 ; Taylor et al., 1997).

L'épreuve la plus fréquemment utilisée pour explorer les substrats cérébraux des phénomènes d'inhibition perceptive est l'épreuve de Stroop (Stroop, 1935). Dans la version standard de cette épreuve, des noms de couleur sont présentés imprimés dans différentes couleurs d'encre, et la tâche du sujet consiste à produire le nom de l'encre utilisée (et à s'empêcher de lire le mot écrit). Plusieurs variantes de cette épreuve existent, telles que le Stroop spatial (e.g. Banich et al., 2000b) ou le Stroop numérique (e.g. Bush et al. 1998), qui ont en commun l'inhibition d'un mécanisme prédominant (par exemple, la lecture) afin de mettre en œuvre un processus moins automatique (par exemple, la dénomination de couleur). Récemment, différentes méta-analyses ont tenté de synthétiser l'ensemble des résultats obtenus au moyen de ce paradigme. Ainsi, Laird et al. (2005) ont montré que, par rapport à différentes conditions de contrôle, la condition d'interférence au Stroop fait intervenir la région cingulaire antérieure (BA 32), la jonction frontale inférieure (BA 6/9), le gyrus frontal inférieur (BA 44/45) et moyen (BA 9) gauche, le gyrus frontal supérieur droit (BA 10), le lobule pariétal inférieur/gyrus supramarginal et le précunéus gauche (BA 40 et BA 7), ainsi que l'insula de façon bilatérale. Il apparaît de plus que ces régions sont bilatérales lorsque la tâche nécessite une réponse verbale, mais sont latéralisées à droite lorsqu'il s'agit de fournir une réponse manuelle. Des résultats globalement similaires ont été rapportés par Derrfuss et al. (2005), qui ont plus particulièrement souligné le rôle de la jonction frontale inférieure (BA 6/8/44), de la région cingulaire, et de l'insula.

Un paradigme moins fréquemment utilisé pour étudier les processus d'inhibition perceptivo-motrice est la tâche de Simon (Simon & Small, 1969). Cette épreuve mesure les capacités d'inhibition en comparant la performance à des items divergeant ou non quant à la correspondance entre la réponse motrice à fournir et la localisation spatiale du stimulus (par exemple, répondre de la main droite pour un stimulus présenté dans la partie gauche [items non congruents] ou droite [items congruents] de l'écran). La présence d'une incompatibilité entre le stimulus et la réponse entraîne une augmentation d'activité au niveau du cortex cingulaire antérieur et prémoteur dorsal, ainsi que des régions pariétales postérieures et supérieures (Dassonville et al., 2001 ; Fan, Flombaum, McCandliss, Thomas & Posner, 2003 ; Iacobini, Woods & Mazziotta, 1998 ; Liu, Banich, Jacobson & Tanabe, 2004 ; Peterson et al., 2002).

Les régions cérébrales associées aux processus d'inhibition motrice ont été explorées principalement au moyen du paradigme « Go/No-go ». Dans ce type d'épreuve, des items sont présentés en succession rapide, et le sujet a pour consigne de fournir une réponse à la présentation de certains items uniquement (par exemple, appuyer à chaque apparition d'un rond rouge mais pas à l'apparition d'un carré bleu). Comme les items associés à une réponse « go » sont majoritaires, la présentation d'un item « no-go » nécessite d'inhiber la tendance à répondre. Sur base d'une méta-analyse, Buchsbaum et al. (2005) ont montré que l'activité associée à la suppression de réponses motrices se situe principalement au niveau du cortex frontal droit et comprend la partie postérieure du gyrus frontal inférieur (BA 44/45), ainsi que le gyrus frontal moyen (BA 9/46). Des foyers d'activité sont également observés au niveau du gyrus frontal moyen gauche (BA 46) et du gyrus supramarginal droit (BA 40). Une autre épreuve permettant d'explorer les processus d'inhibition motrice est l'épreuve de stop-signal. Dans ce type de tâche, un signal indiquant que la réponse motrice doit être supprimée est fourni après que cette réponse ait été initiée. Rubia et al. (2001, 2003) ont montré que ce type de suppression entraîne une augmentation de l'activité cérébrale à dominance droite, et localisée au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral et inférieur, ainsi qu'au niveau de la région cingulaire antérieure, des noyaux caudés et des régions pariétales inférieures. De plus, des patterns d'activité distincts sont associés à des essais de suppression réussis et échoués : les essais de suppression réussis sont associés à l'activité du cortex préfrontal inférieur droit et les essais ratés aux régions frontopolaires mésiales et pariétales inférieures bilatérales. Cependant, Aron et Poldrack (2006) ont trouvé un réseau similaire que les essais soient réussis ou échoués, et ont mis en évidence le rôle clé du noyau subthalamique dans la suppression des essais initiés.

Finalement, les phénomènes d'interférence proactive constituent un autre aspect important du fonctionnement inhibiteur. Ce phénomène se réfère à la difficulté à traiter de façon adéquate une information en raison du traitement préalable d'une (ou de plusieurs) autre(s) information(s), sans que le sujet ne soit nécessairement conscient du lien existant entre ces différents événements. La sensibilité à l'interférence proactive a été principalement explorée au moyen d'épreuves de mémoire de travail. Ainsi, Jonides, Smith, Marshuetz, Koeppe et Reuter-Lorenz (1998 ; voir également Bunge, Ochsner, Desmond, Glover & Gabrieli, 2001) ont comparé, dans une étude en TEP, la performance de sujets à une tâche reconnaissance se composant de deux conditions : (1) une condition « interférence forte » dans laquelle la lettre cible ne faisait pas partie de l'essai en cours mais bien des deux essais précédents (ce qui induit une forte familiarité et une propension à une erreur d'attribution de la lettre à l'essai en cours), (2) une condition « interférence faible », dans laquelle la lettre cible ne fait partie ni de l'essai en cours ni des deux essais précédents. La comparaison de ces deux conditions met en évidence une activité cérébrale plus importante au niveau du cortex préfrontal ventrolatéral gauche (BA 45). En utilisant une tâche similaire mais en mettant à profit les meilleures capacités de résolution spatiale de l'IRMf, D'Esposito, Postle, Jonides et Smith (1999b) ont montré que cette augmentation d'activité survient uniquement au moment de la présentation de l'item cible et de sa comparaison avec l'information stockée en mémoire de travail.

Cette région apparaît également impliquée lorsqu'il s'agit de contrer l'interférence proactive due à l'accumulation en mémoire de travail des traces des items des essais précédents, et qui sont devenus non pertinents (Postle, Brush & Nick, 2004b ; voir également Postle & Brush, 2004a), ainsi que pour surmonter l'interférence résiduelle associée à la suppression d'une tâche qui doit de nouveau être mise en œuvre (« *backward inhibition* », comme par exemple, lors d'épreuves d'alternance entre différentes tâches) (Dreher & Faith Berman, 2002). Cependant, la partie inférieure du gyrus frontal moyen (BA 46), et non plus le cortex préfrontal ventrolatéral, semble jouer un rôle prédominant lorsque la suppression de l'interférence porte sur la présence d'une tâche distractive entre l'étape de présentation des items et l'étape de reconnaissance. D'après Sakai et collaborateurs (Sakai, Rowe & Passingham, 2002 ; Sakai & Passingham, 2004), les interactions entre cette région frontale moyenne et les régions associatives postérieures permettraient de créer des représentations mnésiques plus résistantes aux distractions.

A ce jour, peu d'études ont tenté de mettre en évidence l'existence de régions cérébrales communes ou spécifiques à différents types d'inhibition. Ainsi, Konishi et al. (1999b) ont montré un foyer d'activation commun à une tâche de « Go/No-Go » et à l'épreuve de classement de cartes de Wisconsin au niveau de la région préfrontale inférieure droite (BA 45/44), qu'ils ont associé à la mise en œuvre d'un processus d'inhibition pour différents types de matériel. Plus récemment, Fan et al. (2003) ont montré que la région cingulaire dorsale antérieure et le gyrus frontal moyen gauche (BA 10), classiquement attribués à la résolution de conflits (Botvinick, Braver, Barch, Carter & Cohen, 2001 ; Bush, Luu & Posner, 2000 ; Duncan & Owen, 2000), interviennent de façon similaire lors des conditions non-congruentes de l'épreuve de Stroop, de la tâche de Simon et de la tâche d'Ericksen³, malgré que le type de conflits mis en œuvre par ces épreuves soit clairement indépendant (ainsi qu'attesté par l'absence de corrélation significative entre les mesures comportementales de conflit dans ces différentes tâches).

L'existence de régions cérébrales distinctes pour la résolution de l'interférence proactive et la résolution de conflits moteurs a été clairement mise en évidence par Nelson, Reuter-Lorenz, Sylvester, Jonides et Smith (2003). Ces auteurs ont adapté la tâche de mémoire de travail utilisée par Jonides et al. (1998) afin de disposer, en plus des conditions « interférence forte » (dans laquelle la lettre cible ne fait pas partie de l'essai en cours mais bien d'un des deux essais précédents) et « interférence faible » (dans laquelle la lettre cible ne fait partie ni de l'essai en cours ni des deux essais précédents), d'une condition « interférence forte avec conflit moteur » (correspondant à la condition d'interférence forte, avec la contrainte supplémentaire que la lettre cible a été présentée lors de l'essai précédent, et qu'une réponse « oui » y a été associée, alors que l'essai en cours nécessite une réponse « non »). La comparaison de ces différentes conditions montre que l'activité du gyrus frontal inférieur est spécifiquement associée à des processus de résolution de l'interférence (comparaison des conditions interférence forte et faible), tandis que le cortex cingulaire antérieur est impliqué lors de la résolution d'associations stimulus-réponse conflictuelles (comparaison des conditions interférence forte avec conflit moteur et interférence forte).

Par ailleurs, Liu et al. (2004) ont directement contrasté les régions cérébrales intervenant lors de la réalisation des tâches de Stroop et de Simon. Si certaines régions précédemment associées au contrôle attentionnel sont communes aux deux tâches (telles que par exemple le cortex préfrontal dorsolatéral gauche, BA 9), des réseaux cérébraux spécifiques à chacune de ces tâches ont également été mis en évidence. Ainsi, des régions précédemment associées à la détection d'un conflit de réponse (région cingulaire antérieure), à la planification et à la sélection de la réponse appropriée (SMA et pré-SMA), ainsi qu'à des associations visuospatiales-motrices (région pariétale supérieure) interviennent lors de la réalisation de l'épreuve de Simon. Par contre, les régions pariétales inférieures sont spécifiquement associées à la réalisation de l'épreuve de Stroop, et les auteurs proposent que ces régions interviennent dans la mise en place d'un biais de traitement en faveur des traits des items pertinents pour la tâche. Ces données suggèrent donc que les effets d'interférence sur ces deux tâches sont causés par des conflits de nature différente, mais qu'il existe cependant des processus de contrôle attentionnel communs, quelque soit le type de conflit en jeu. Il convient toutefois de noter que Peterson et al. (2002) ne sont pas parvenus à mettre en évidence de différences au niveau des régions cérébrales sous-tendant les tâches de Stroop et de Simon. Cependant, dans cette étude, la version de la tâche de Simon utilisée faisait intervenir, en plus du conflit stimulus-réponse, un conflit entre les différents attributs des items, ce qui a pu contribuer à masquer les différences entre tâches.

En conclusion, de nombreux travaux se sont intéressés aux substrats cérébraux du processus exécutif d'inhibition et ont montré l'implication d'un large réseau de régions sous-tendant cette

³ Cette épreuve (Ericksen & Ericksen, 1974) nécessite de catégoriser un item central, entouré verticalement d'items distracteurs qui peuvent ou non être congruents avec l'item cible. Ainsi, dans une des versions les plus utilisées, les items consistent en flèches pointant vers la gauche ou la droite, la direction des flèches distractrices pouvant ou non correspondre à la direction de la flèche centrale.

fonction. De plus, le recrutement de ces régions varie fortement en fonction de la tâche administrée et les localisations spatiales rapportées apparaissent assez hétérogènes entre les études. Parmi les régions les plus fréquemment mises en évidence, le cortex cingulaire antérieur a été associé, de façon assez générale, à des mécanismes de résolution de conflit (Botvinick et al., 2001 ; Buchsbaum et al., 2005 ; Bush et al., 2000 ; Duncan & Owen, 2000 ; Liu et al., 2004), et plus particulièrement à la gestion des associations stimulus-réponse conflictuelles (Nelson et al., 2003). De même, une implication de la jonction frontale inférieure est rapportée dans plusieurs études (Derrfuss et al., 2005 ; Laird et al., 2005). Cette région pourrait sous-tendre des processus de contrôle ayant pour but d'activer, au sein des régions cérébrales postérieures, la configuration stimulus-réponse adéquate à la réalisation de la tâche. Cette interprétation a été initialement proposée dans le contexte de paradigmes d'alternance de tâche (Derrfuss et al., 2004, 2005), mais apparaît tout aussi adéquate pour rendre compte des phénomènes d'inhibition, les tâches d'inhibition nécessitant de remplacer une association stimulus-réponse fortement automatisée par une autre moins fréquente. Finalement, une intervention de la région frontale inférieure a été fréquemment rapportée, dont la latéralisation varie selon les caractéristiques exactes de la tâche. Ainsi, cette région latéralisée à droite semble sous-tendre les processus d'inhibition motrice et, plus généralement l'inhibition des « task set » (pour une revue, voir Aron et al., 2004) Par contre, de façon controlatérale, cette région semble sous-tendre la résolution de l'interférence en mémoire de travail verbale (D'Esposito et al., 1999b ; Jonides et al., 1998).

Il convient toutefois de signaler qu'il n'existe pas, de façon générale, de consensus strict sur le rôle exact rempli par les régions mises en évidence lors de la réalisation de tâches d'inhibition. Dans ce contexte, plusieurs auteurs considèrent en fait que le terme « inhibition » a été utilisé de façon trop large et que ce concept réfère en réalité à plusieurs processus différents (voir par exemple Friedman & Miyake, 2004 ; Nigg, 2000). Les études en imagerie cérébrale n'ont pas du tout intégré ces développements théoriques récents et n'ont pas tenté de spécifier quel type de processus inhibiteur intervenait lors de la réalisation de ces différentes tâches, ce qui pourrait expliquer l'importante hétérogénéité des patterns d'activité cérébrale mis en évidence.

2.2.3.4. Les substrats cérébraux du processus de coordination de tâches doubles

Une des fonctions cognitives qui a été attribuée à l'administrateur central dès sa conception initiale est la capacité à coordonner de façon efficace la réalisation simultanée de deux tâches (Baddeley, 1986 ; Baddeley, 1996). Cette fonction de coordination est évaluée au moyen de paradigmes de double-tâches dans lesquels la performance à deux tâches comportementales nécessitant des processus sensoriels et cognitifs distincts est comparée lors de la réalisation isolée ou simultanée de ces tâches. Les substrats cérébraux sous-tendant cette capacité de coordination de tâches doubles restent actuellement toujours sujets à controverse dans la littérature.

En effet, les résultats obtenus dans certaines études supportent l'hypothèse selon laquelle le cortex préfrontal dorsolatéral et la région cingulaire antérieure sont impliqués dans l'allocation et la coordination des ressources attentionnelles (D'Esposito et al., 1995 ; Herath, Klingberg, Young, Amunts & Roland, 2001). Cependant, d'autres études n'ont pas mis en évidence d'activité préfrontale supplémentaire durant la réalisation simultanée de deux tâches (Adcock, Constable, Gore & Goldman-Rakic, 2000 ; Bunge, Klingberg, Jacobsen & Gabrieli, 2000 ; Klingberg, 1998 ; Smith et al., 2001). Les résultats de ces dernières études semblent indiquer qu'il n'existe pas de région corticale spécifiquement dévolue au processus de coordination de double tâches et que la réalisation simultanée de deux tâches dépend soit d'une activité plus importante au sein des régions déjà recrutées lors de la réalisation des tâches simples (Adcock et al., 2000 ; Klingberg, 1998) soit d'interactions spécifiques entre les régions impliquées lorsque les tâches sont réalisées de façon isolée (Bunge et al., 2000 ; Smith et al., 2001).

Une explication plausible à ces résultats divergents pourrait être l'utilisation de tâches qui impliquent déjà l'intervention des régions préfrontales lorsqu'elles sont réalisées de façon isolée (par exemple, Adcock et al., 2000), ne permettant donc plus de mettre en évidence une augmentation

d'activité lors de la réalisation simultanée des tâches. Il a par ailleurs été proposé par Klingberg (1998) que l'activation des régions préfrontales et cingulaire trouvée dans certaines études (par exemple, D'Esposito et al., 1995) pourrait en fait provenir d'une augmentation de la charge en mémoire de travail causée par la réalisation simultanée de deux tâches. Ainsi, il ne peut être exclu que le traitement de l'item ou la production de la réponse dans une des tâches ne soit retardée si la priorité est donnée à l'autre tâche, induisant par conséquent un recours à la mémoire de travail qui n'existe pas dans la condition de tâche simple.

Par ailleurs, Klingberg (1998) a proposé que le recouvrement (« *overlapping* ») de régions cérébrales impliquées par chacune des tâches représente la base physiologique de l'interférence et amènerait à une diminution de performance lorsque les deux tâches doivent être réalisées simultanément. Cette question de l'interférence entre des systèmes neuronaux distincts a été directement explorée par Just et al. (2001). Dans cette étude, les participants ont réalisé, séparément et simultanément, une tâche verbale de compréhension de phrase et une tâche visuelle de rotation mentale, ces tâches dépendant de réseaux neuronaux clairement distincts. Lors de la réalisation simultanée des deux tâches, l'activité dans les zones associatives (principalement les cortex temporaux et pariétaux) est substantiellement moindre que la somme de l'activité lorsque les deux tâches sont réalisées séparément. Des résultats similaires ont été obtenus pour les régions sensorielles primaires et secondaires. Ces résultats indiquent que la réalisation simultanée de deux tâches requérant des régions cérébrales distinctes ne représente pas une simple addition de l'activité cérébrale associée à la réalisation isolée de chaque tâche, mais que la condition de double tâche induit des contraintes mutuelles entre les régions corticales impliquées dans chacune des tâches. Les auteurs ont interprété ces résultats en suggérant l'existence d'un mécanisme biologique qui place une limite supérieure sur la somme de tissu cortical qui peut être activée à un moment donné, amenant à une limitation de la quantité d'attention disponible à distribuer entre plusieurs tâches. Cette limite de disponibilité des ressources attentionnelles serait responsable de la performance plus faible dans la condition de double tâche que dans les conditions de tâche simple.

En résumé, il apparaît que les substrats cérébraux sous-tendant la fonction de coordination de tâches doubles ne sont pas encore clairement définis. Des études supplémentaires sont nécessaires afin de trancher entre la proposition d'une région préfrontale spécifique responsable de la coordination de tâches doubles et la conceptualisation de ce processus de coordination en termes d'interactions entre différents systèmes spécialisés de traitement de l'information. Par ailleurs, un aspect important des paradigmes de tâches doubles qui a été peu pris en compte jusqu'à présent concerne les contraintes d'alternance entre les différentes tâches à réaliser. En effet, le recouvrement temporel des items à traiter en condition de double tâche varie d'une étude à l'autre (et n'est pas systématiquement rapporté). Cependant, l'importance de ce recouvrement (faible vs important) va amener à considérer le paradigme de double tâche comme mettant en jeu respectivement des processus de flexibilité ou de division des ressources attentionnelles.

2.2.2.4. Le décours temporel de l'activité cérébrale lors de tâches exécutives

Actuellement, très peu d'études ont tenté de déterminer si l'activité cérébrale sous-tendant la réalisation de différentes épreuves exécutives était de nature transitoire ou continue. Ce type d'information devrait pourtant permettre une meilleure spécification du rôle fonctionnel de ces régions. En effet, une activité continue à travers les différents essais signalerait plutôt la mise en place de processus proactifs liés à la tâche (comme par exemple un biais attentionnel ou un contrôle cognitif accru), tandis qu'une activité plus brève dans le temps et liée à la présentation de certains items signalerait la présence de processus spécifiques à ces derniers (tels que le codage temporel, ou des processus de sélection de réponse).

Dans une première étude, Cohen et al. (1997) ont utilisé des tâches de type *n*-back afin de tester l'hypothèse selon laquelle les régions cérébrales impliquées dans le maintien actif de l'information en mémoire de travail montreraient une activité soutenue durant le délai de rétention, et que l'amplitude de cette activité dépendrait de la charge mnésique. Par contre, les régions impliquées dans des processus limités dans le temps (tels que la mise à jour de l'information ou des processus de vérification) devraient présenter un pic d'activité durant le délai de rétention, l'amplitude de ce pic étant également fonction de la charge mnésique. Les résultats indiquent la présence d'un pattern d'activité soutenue au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral (BA 46/9), de l'aire de Broca et du cortex pariétal postérieur, tandis que des foyers d'activité transitoire apparaissent dans une région adjacente à celle mise en évidence au sein de l'aire de Broca et au niveau du gyrus supramarginal. Ces résultats apparaissent surprenants : étant donné que différents processus exécutifs ont été précédemment associés au cortex préfrontal dorsolatéral, la présence d'une activité cérébrale transitoire au sein de cette région semblait fortement prédictible.

La dynamique temporelle des régions impliquées dans le processus de mise à jour a récemment été ré-explorée au moyen de la tâche de *running span* (Collette et al., 2003a). Une activité soutenue liée à ce processus a été mise en évidence au niveau du cortex précentral gauche, du gyrus frontal inférieur (BA 47) et moyen (BA 46) de façon bilatérale, du gyrus frontal inférieur et postérieur gauche (BA 44/45), du cortex frontopolaire (BA 10), du gyrus frontal médian (BA 9) et de la région cingulaire antérieure (BA 40), ainsi qu'au niveau de la région pariétale supérieure gauche (BA 7) et du sillon intrapariétal. Une activité transitoire spécifiquement associée à la présentation des items à mettre à jour apparaît par contre au niveau de la partie ventrale du gyrus frontal médial (BA 11). Parmi le réseau de régions présentant une activité soutenue, la région frontale supérieure et le cortex frontopolaire ont été associés à des processus spécifiques de mise à jour, à savoir un processus d'ordination (Marshuetz, Smith, Jonides, DeGutis & Chevenert, 2000 ; Postle, Berger, Goldstein, Curtis & D'Esposito, 2001) et l'évaluation d'informations générées de façon interne (Christoff & Gabrielli, 2000), tandis que l'activité transitoire dans le gyrus frontal médial a été associée à l'inhibition d'informations qui sont devenues non pertinentes en mémoire de travail (Collette et al., 2003a).

Finalement, Braver et al. (2003) ont exploré les patterns d'activité cérébrale transitoire et continue durant une tâche de flexibilité. Les régions cérébrales activées de façon transitoire au moment de l'alternance sont le cortex préfrontal dorsolatéral gauche (BA 44/9), le cortex préfrontal ventrolatéral gauche (BA 45/47) et la région pariétale supérieure. Les régions cérébrales montrant une activité soutenue tout au long de la tâche de flexibilité sont la région cingulaire antérieure ventrale droite (BA 24) et le cortex préfrontal antérieur latéral droit (BA 46/10). L'activité soutenue du cortex préfrontal antérieur droit a été interprété comme reflétant le maintien d'un niveau de contrôle élevé sur une période étendue dans des situations nécessitant une alternance rapide entre différentes tâches. L'activité transitoire au niveau du cortex préfrontal latéral pourrait correspondre au maintien des informations relatives à la tâche en cours. Finalement, l'activité transitoire du cortex pariétal supérieur pourrait refléter des processus de reconfiguration et de mise à jour de l'information liée à la tâche suite à une alternance.

L'intérêt de ces études est d'avoir clairement démontré que les substrats cérébraux du fonctionnement exécutif se caractérisent également par le décours temporel de leur activité. Bien qu'il soit hasardeux de tirer des conclusions fermes à ce stade, il semble que l'activité soutenue puisse refléter tant l'intervention des processus cognitifs généraux (tel que le maintien de l'état attentionnel ou des processus de contrôle périodiques) que spécifiques à la tâche exécutive (par exemple, le processus d'ordination dans la tâche de mise à jour), tandis que les processus exécutifs en tant que tels (par exemple la suppression de l'information devenue non pertinente ou la reconfiguration du « task set » lors d'épreuves d'alternance) dépendraient plutôt d'une activité transitoire.

2.2.2.5. Conclusions

Depuis une vingtaine d'années de nombreuses études en imagerie cérébrale fonctionnelle ont tenté de mettre en évidence les régions cérébrales associées au fonctionnement exécutif. Ces études ont utilisé des tâches multidéterminées, classiquement utilisées en neuropsychologie pour l'évaluation de patients cérébro-lésés, ou se sont basées sur des tâches construites spécifiquement pour explorer un processus exécutif particulier. De façon globale, ces études ont montré que de nombreuses régions distinctes sont associées aux tâches évaluant les différents aspects du fonctionnement exécutif. Il apparaît par ailleurs une importante hétérogénéité dans les régions activées entre ces différents processus, et également au sein d'un même processus, lorsque des tâches différentes sont utilisées (voir par exemple le processus de coordination de s tâches double ; Adcock et al., 2000 ; D'Esposito et al., 1995).

Les conclusions suivantes peuvent être tirées de ces études. Les régions frontales semblent effectivement jouer un rôle clé dans le fonctionnement exécutif, ainsi que l'avait déjà montré l'analyse des performances cognitives de patients cérébro-lésés. Cependant, les travaux d'imagerie cérébrale chez les sujets sains ont clairement mis en évidence l'implication des régions postérieures (et plus particulièrement des régions pariétales) dans le fonctionnement exécutif, et cela tant pour des tâches de manipulation (Collette et al., 1999a) et de mise à jour (Salmon et al., 1996 ; Schmachet et al., 1996) de l'information en mémoire de travail que d'inhibition (Laird et al., 2005 ; Liu et al., 2004 ; Taylor et al., 1997) et de flexibilité (Sohn et al., 2000). Les données issues de ces études confirment donc l'hypothèse d'un réseau cérébral largement distribué sous-tendant le fonctionnement exécutif (D'Esposito & Grossman, 1996 ; Fuster, 1993 ; Morris, 1994a,b ; Weinberger, 1993).

Au sein de ce réseau, certaines régions semblent activées de façon assez systématique par des processus exécutifs distincts et pourraient par conséquent être impliquées dans des processus très généraux. Dans ce contexte, Duncan et Owen (2000) ont proposé qu'un réseau frontal spécifique, incluant les régions dorsolatérales et ventrolatérales moyennes, ainsi que le cortex cingulaire antérieur dorsal soit associé de façon consistante avec de nombreuses tâches nécessitant, entre autres processus, un recours au fonctionnement exécutif, tandis que le reste du cortex frontal, incluant la plupart des régions médiales et orbitales, est largement insensible aux demandes de ces tâches. Parmi ce réseau, Owen (2000 ; Owen, Lee & Williams, 2000) a attribué à la région préfrontale dorsolatérale (BA 9/46) un rôle de contrôle (« monitoring ») des réponses fournies et de l'information présentée précédemment. La région cingulaire a quant à elle été associée à des processus de résolution des conflits et de gestion de la compétition entre différentes régions cérébrales impliquées dans une tâche cognitive (Bush et al., 2000). Finalement, Derrfuss et al. (2004) ont proposé que la jonction frontale inférieure soit impliquée dans la mise à jour des représentations nécessaires à la réalisation d'une tâche, en fournissant un signal qui modifie les appariements stimulus-réponse préalablement activés dans les régions postérieures.

Cependant, d'autres régions frontales (BA 6, 8, 44, 45, 47) et les régions pariétales (BA 7 et 40) sont également impliquées, mais de façon moins systématique, lors de la réalisation de tâches exécutives, ce qui pourrait refléter la mise en œuvre de processus plus spécifiques. Wager et Smith (2003) ont ainsi montré, au moyen d'une méta-analyse, que différents processus exécutifs sont spécifiquement associées à des régions cérébrales bien précises. Ainsi, un processus de manipulation (incluant la coordination de double tâches, des opérations d'alternance et de l'inhibition) va mettre en jeu le cortex préfrontal inférieur droit (BA 10 et 47). Par contre, le cortex frontal supérieur (BA 6, 8, et 9) sous-tendra des processus de mise à jour en mémoire de travail, ou de maintien de l'information temporelle, tandis que des processus d'attention sélective vers certains types d'information devant être stocké en mémoire de travail vont dépendre du cortex préfrontal médial (BA 32).

De façon très générale, les informations les plus intéressantes qui peuvent être retirées de cette revue de littérature concernant les substrats cérébraux du fonctionnement exécutif chez des sujets sains sont (1) l'existence d'un réseau cérébral antéro-postérieur largement distribué sous-tendant le

fonctionnement exécutif ; (2) la présence à la fois d'une unité et d'une diversité de régions cérébrales sous-tendant le fonctionnement exécutif. Cependant, à ce jour, il n'existe pas de théorie réellement intégrative de l'ensemble de ces résultats. Un tel essai d'intégration provient toutefois d'une étude de Koechlin, Ody et Kouneiher (2003) qui ont proposé que le cortex frontal latéral soit fonctionnellement organisé en une cascade de processus exécutifs de contrôle portant sur le traitement des items, du contexte perceptif et de l'épisode temporel dans lequel les stimuli surviennent, ces différents processus étant pris en charge respectivement par les régions prémotrices, le cortex préfrontal latéral caudal et le cortex préfrontal latéral rostral.

CHAPITRE 3. L'ETUDE DU FONCTIONNEMENT EXECUTIF :

CONCLUSIONS ET LIMITATIONS

Le fonctionnement exécutif représente un champ foisonnant de recherche dans les domaines de la psychologie cognitive, de la neuropsychologie et de l'imagerie cérébrale. Des progrès marquants ont été réalisés ces dix dernières années concernant la caractérisation des différents processus englobés sous le label « exécutif » et les substrats cérébraux sous-tendant ces processus. Ainsi, par exemple, Miyake et al. (2000) ont montré que les processus exécutifs de mise à jour, flexibilité et inhibition étaient clairement dissociés à un niveau cognitif, même s'ils présentaient une base commune. Par ailleurs, les travaux en imagerie cérébrale ont permis de rendre compte d'une série de données contradictoires en neuropsychologie (la présence de lésions frontales n'étant pas systématiquement associée à un syndrome dysexécutif) en suggérant que le fonctionnement exécutif dépendait d'un large réseau cérébral antéro-postérieur et que des processus distincts dépendaient de parties assez spécifiques de ce réseau (voir Collette & Van der Linden, 2002b ; Collette, Hogge, Salmon & Van der Linden, 2006).

Ces différents travaux souffrent toutefois d'un certain nombre de limitations.

En effet, les études réalisées en psychologie cognitive et en neuropsychologie ne sont toujours pas parvenues à résoudre un certain nombre de questions importantes quant à la nature et aux substrats cérébraux du fonctionnement exécutif (pour une présentation détaillée de cette problématique, voir Burgess, 1997 ; Rabbitt, 1997). Ainsi, un grand nombre de fonctions cognitives de haut niveau ont été regroupées sous le label « exécutif », mais la nature et les relations qu'entretiennent ces fonctions ne sont pas encore totalement élucidées. Si les analyses de type LISREL (Friedman & Miyake, 2004 ; Miyake et al., 2000) ont permis de mieux caractériser les aspects communs et spécifiques à certaines de ces fonctions (et plus particulièrement la mise à jour et la flexibilité), les données n'apparaissent toujours pas claires en ce qui concerne d'autres fonctions, telles que les processus de gestion des tâches doubles, et les processus d'inhibition. En effet, même si la gestion des tâches doubles est considérée par Miyake et al. comme une quatrième fonction exécutive de base, certaines données suggèrent que cette fonction pourrait en fait renvoyer à des sous-processus distincts, dépendant notamment du type de matériel et des demandes exactes de la tâche (Fournier et al., 2004). Par ailleurs, il convient de souligner que de plus en plus d'auteurs considèrent actuellement que l'inhibition ne représente pas une fonction unitaire mais renvoie à toute une série de processus qui peuvent être clairement distingués. Ainsi par exemple, Nigg (2000) a suggéré de distinguer des processus d'inhibition de type automatique et contrôlé. Parmi les processus contrôlés, Nigg identifie le contrôle de l'interférence, l'inhibition cognitive (ou la suppression d'informations non pertinentes pour la tâche en cours), l'inhibition comportementale (dont le but est de supprimer des réponses dominantes mais inappropriées), et enfin l'inhibition oculomotrice. Les processus automatiques d'inhibition concerneraient quant à eux l'inhibition d'informations préalablement explorées (et pour lesquelles une nouvelle analyse est donc devenue non pertinente) ou d'informations apparaissant dans des localisations non pertinentes pour la tâche en cours. Par ailleurs, dans le domaine de la mémoire de travail, Zacks et Hasher (1994 ; voir également Hasher, Zacks & May, 1999) ont distingué trois fonctions inhibitrices principales ayant pour but (1) d'empêcher l'accès en mémoire de travail d'un matériel non pertinent; (2) de supprimer de la mémoire de travail le matériel qui est devenu non pertinent; (3) d'empêcher la production de réponses habituelles et activées de façon automatique afin de permettre la mise en place de réponses plus adaptées au contexte.

De plus, étant donné le caractère multi-déterminé et fortement intégré des épreuves évaluant le fonctionnement exécutif, il est très difficile d'isoler un processus exécutif particulier au sein d'une tâche. Ainsi, une épreuve de génération aléatoire dépend à la fois des capacités de mise à jour et

d'inhibition (Miyake et al., 2000). Par ailleurs, chacune des fonctions exécutives peut être évaluée au moyen de différentes tâches. Ainsi, les fonctions d'inhibition peuvent être évaluées au moyen de l'épreuve de Stroop (Stroop, 1935), de l'épreuve de Hayling (Burgess & Shallice, 1996b), ou encore de la tâche de stop-signal (Logan, 1994). Par ailleurs, ce caractère multi-déterminé a comme conséquence que les tâches exécutives donnent lieu à des mesures moins pures du fonctionnement cognitif que les tâches non exécutives. Par conséquent, la performance des participants à ces tâches peut être contaminée par leurs capacités à réaliser les composantes non exécutives de la tâche. Pour prendre un exemple trivial, de faibles capacités de lecture enlèvent tout intérêt à l'administration de l'épreuve de Stroop en tant que mesure du fonctionnement inhibiteur. En effet, le participant ne présentera aucune difficulté à dénommer les couleurs puisqu'il ne sera pas gêné par la mise en route automatique du processus de lecture.

Dans une perspective plus pathologique, certaines difficultés apparaissent spécifiquement liées à l'étude de patients cérébro-lésés. En effet, ces travaux ont notamment tenté de mettre en relation la performance exécutive de patients et la localisation de leur lésion. Or une lésion se trouve rarement circonscrite à une région cérébrale bien définie mais s'étend généralement sur plusieurs zones distinctes d'un point de vue cytoarchitectonique ou structurel (par exemple, les deux berges d'un sillon). L'étiologie de la lésion est également susceptible d'avoir des répercussions directes sur le fonctionnement exécutif. Ainsi, une installation progressive du foyer lésionnel (par exemple, en cas de tumeur) pourrait laisser une possibilité de mise en place progressive de stratégies de compensation (ce qui ne serait pas possible en cas d'installation brutale). Finalement, la nature de la lésion (focale vs diffuse) semble également influencer la présence d'un dysfonctionnement exécutif, puisque des troubles exécutifs ont été plus fréquemment mis en évidence suite à des lésions diffuses que focales (voir par exemple, Cowey & Green, 1996 ; Andrès & Van der Linden, 1998, 2001).

Il s'agit finalement de ne pas perdre de vue que les tâches exécutives représentent des situations pour lesquelles plusieurs stratégies de réponse sont possibles. Ainsi, des difficultés de nature exécutive pour une tâche donnée pourraient se traduire soit par un ralentissement du temps mis pour réaliser la tâche, soit par une augmentation du nombre d'erreurs, soit encore par l'association de ces deux éléments, selon la stratégie exacte utilisée par les patients. Cette variabilité dans les patterns de performance en fonction de la stratégie exacte rend difficile l'analyse des profils individuels de patients et risque d'amener à des résultats non significatifs lors d'études de groupes. Il convient également de rappeler qu'étant donné le caractère multi-déterminé de ces tâches, des déficits mnésiques, attentionnels ou instrumentaux sont susceptibles de se répercuter sur la performance exécutive des patients (Stuss, Shallice, Alexander & Picton, 1995).

Certaines limites apparaissent plus spécifiques aux études d'imagerie cérébrale. Ainsi, il n'existe pas nécessairement, à un niveau cognitif, de relation systématique entre processus et tâches exécutives. En effet, la plupart des tâches exécutives sont multi-déterminées, dans le sens où elles font généralement intervenir d'autres processus exécutifs que le processus cible. Ce manque de correspondance entre processus et tâches va rendre très difficile le choix de la tâche expérimentale à utiliser pour l'exploration d'une fonction exécutive particulière. Par exemple, certains auteurs ont utilisé l'épreuve de classement de cartes de Wisconsin (Milner, 1963) afin d'évaluer les substrats cérébraux des processus inhibiteurs (e.g., Konishi et al., 1999a) tandis que d'autres ont considéré que l'utilisation de cette épreuve permettait d'aborder l'étude des substrats cérébraux des capacités de flexibilité (Naghami et al., 1996). De façon corollaire, le caractère multi-déterminé des épreuves exécutives rend malaisé le choix d'une tâche de contrôle permettant d'isoler spécifiquement le processus exécutif d'intérêt. Ainsi par exemple, l'épreuve de la Tour de Londres (Shallice, 1982) est considérée comme une épreuve de planification de l'action mais fait également intervenir des composantes d'inhibition, de mise à jour,... Si la tâche de contrôle apparée à l'épreuve de la Tour de Londres met uniquement en jeu des aspects perceptifs et moteurs, il sera très difficile de déterminer, dans l'ensemble des régions cérébrales mises en évidence par la comparaison des deux tâches, lesquelles sous-tendent les processus de planification, à l'exclusion de tout autre processus exécutif.

Par ailleurs, la performance aux tâches exécutives dépend également de la capacité du sujet à traiter les aspects non exécutifs liés à la tâche. Il n'est donc pas à exclure que ces aspects non exécutifs influencent le pattern d'activité cérébrale associé au processus exécutif d'intérêt. Des arguments en faveur de cette hypothèse ont notamment été fournis par deux études ayant exploré les substrats cérébraux du processus de mise à jour (Salmon et al., 1996 ; Van der Linden et al., 1999). En effet, on observe une implication des régions pariétales durant la réalisation de cette tâche lorsque la récupération de l'information en mémoire de travail se base sur des processus de reconnaissance, mais pas lorsqu'il s'agit d'un rappel sériel de l'information. L'utilisation d'une procédure de reconnaissance semble donc avoir induit l'usage d'une stratégie visuospatiale plutôt que verbale afin de mettre à jour l'information présentée.

Prenant en compte l'ensemble de ces éléments, nous pouvons donc conclure que, malgré les avancées significatives de ces dernières années, un certain nombre de questions restent non résolues à ce jour concernant le fonctionnement exécutif. Ces questions peuvent se résumer de la façon suivante. Tout d'abord, malgré les évidences expérimentales concernant l'existence de processus exécutifs distincts au niveau cognitif, de nombreuses incertitudes subsistent quant à la structure exacte du fonctionnement exécutif, et ces travaux doivent être poursuivis en testant d'autres structures factorielles, et en tentant de déterminer si les distinctions mises en évidence chez des sujets jeunes et exempts de toute pathologie se retrouvent dans d'autres populations, ce qui témoignera de leur généralité.

Dans une optique plus clinique, les processus exacts mis en jeu par les tâches évaluant les capacités exécutives de patients cérébro-lésés ne font pas non plus systématiquement l'objet d'un consensus, l'exemple le plus marquant étant l'épreuve de classement de cartes de Wisconsin (Milner, 1964). Cependant, des épreuves construites afin d'évaluer des aspects plus spécifiques du fonctionnement exécutif peuvent être soumises à la même critique. Ainsi, la réalisation de l'épreuve de Hayling (Burgess & Shallice, 1996b), construite spécifiquement pour évaluer les capacités d'inhibition, met également en jeu des stratégies de recherche en mémoire sémantique et d'importants processus de vérification. Un autre aspect problématique de l'évaluation du fonctionnement exécutif concerne la non prise en compte fréquente des stratégies de réponse mises en place par les patients (par exemple, privilégier la vitesse ou l'exactitude). Ces stratégies risquent d'avoir des répercussions importantes sur leur pattern de performance et également sur les régions cérébrales associées à la tâche (dans le cas où le patient serait soumis à un enregistrement de son activité cérébrale durant la réalisation de l'épreuve).

Finalement, il reste toujours un certain nombre d'incertitudes concernant les réseaux cérébraux sous-tendant différents aspects du fonctionnement exécutif. En effet, les études de patients ont mis en évidence un certain nombre de régions associées à une performance déficitaire (voir par exemple, Aron et al., 2003, 2004 ; Stuss et al., 1998 ; Vendrell et al., 1995). Ces régions apparaissent donc indispensables à la mise en œuvre de processus spécifiques. Cependant, la localisation de ces régions n'est pas toujours très précise. Par contre, les études d'imagerie chez le sujet sain ont montré de façon très précise des réseaux de régions impliquées dans la réalisation de différentes épreuves exécutives, mais ces études ne permettent pas de déterminer si ces régions sont réellement indispensables. De plus, les paradigmes expérimentaux utilisés dans ces études ne permettent pas de totalement rejeter l'hypothèse que certaines de ces régions ne sous-tendent pas en réalité le processus exécutif cible, mais bien d'autres processus exécutifs (et même non exécutifs) qui ne seraient pas correctement contrôlés par la tâche de référence. Dans ce contexte, le rôle respectif exact des régions frontales et pariétales dans le contrôle exécutif reste sujet à débat. En effet, une intervention des régions pariétales a été fréquemment décrite mais il reste à démontrer formellement si ces régions sous-tendent des processus réellement exécutifs, sont plutôt impliquées dans des processus généraux intervenant lors de la réalisation de tâches exécutives (par exemple, la nécessité de plus de ressources attentionnelles), ou même ne sont mises en évidence que suite à de l'utilisation de tâches de référence non adéquates.

Etant donné les nombreuses incertitudes subsistant quant aux caractéristiques exactes du fonctionnement exécutif, l'objectif de cette thèse était de contribuer à une meilleure compréhension de certains de ces aspects. Pour ce faire, nous avons mené une série d'études afin d'apporter des arguments supplémentaires aux débats concernant (1) l'existence d'une série de processus exécutifs pouvant être distingués au sein de populations pathologiques et (2) le rôle respectif des régions frontales et pariétales dans la mise en œuvre de ces processus chez des sujets sains.

Dans une première partie, nous nous sommes intéressés au fonctionnement exécutif de patients présentant une maladie neurodégénérative de type Alzheimer. En effet, des troubles affectant différents aspects du fonctionnement exécutif ont été fréquemment rapportés chez ces patients (pour une revue, voir Collette & Van der Linden, 2002a), et l'existence d'un dysfonctionnement exécutif, en association avec des déficits de la mémoire épisodique constituent un des marqueurs cognitifs les plus précoces de la maladie d'Alzheimer (Albert, Moss, Tanzi & Jones, 2001 ; Chen et al., 2000, 2001 ; pour une revue voir Collette, Van der Linden, Juillerat & Meulemans, 2003b). Cependant, la plupart de ces travaux ont administré un très petit nombre de tâches exécutives aux patients, ou ces tâches faisaient intervenir d'autres processus cognitifs de haut niveau, connus pour être également altérés par la maladie d'Alzheimer (voir par exemple Laflèche & Albert, 1995). Il apparaît donc très difficile, sur base de ces travaux, de tirer des conclusions quant à la généralité/spécificité des troubles exécutifs dans cette pathologie. Par conséquent, le premier objectif de notre thèse était de mettre en évidence d'éventuelles dissociations entre performance préservée et altérée à une série d'épreuves exécutives dans un même groupe de patients Alzheimer. La présence de telles dissociations représente en effet un argument supplémentaire quant à l'existence de processus exécutifs qui peuvent être clairement distingués au niveau cognitif.

Par ailleurs, la dégénérescence des régions antérieures du cerveau ne constitue pas une des modifications neuropathologiques majeures associée aux premiers stades de la maladie d'Alzheimer, les atteintes se situant de façon préférentielle au niveau de l'allocortex (noyau amygdalien, hippocampe, cortex entorhinal et cortex limbique), et touchant par la suite les cortex associatifs temporo-pariétaux et frontaux (Braak & Braak, 1991 ; Habib & Poncet, 1991). Les données d'imagerie cérébrales témoignent quant à elles d'une diminution du métabolisme qui, typiquement, prédomine au niveau du néocortex temporo-pariéto-occipital (avec une atteinte précoce de la face médiane, incluant le gyrus cingulaire postérieur et le précunéus), alors que les cortex primaires, les noyaux gris centraux et le cervelet sont souvent épargnés, et que le cortex préfrontal est classiquement affecté à un stade plus tardif que le cortex postérieur (Baron, 2002 ; Salmon, Collette, Degueldre, Lemaire & Franck, 2000). D'autres études montrent cependant une atteinte frontale précoce mais limitée à certaines régions (surtout médiales) dans la maladie d'Alzheimer (par exemple Johnson et al., 1998). Ces données amènent à remettre en question l'implication majeure des régions corticales antérieures dans le dysfonctionnement exécutif présenté par les patients Alzheimer. De plus, Foster, Black, Buck et Bronskill (1997) ont montré qu'il existait peu de corrélations chez des patients Alzheimer entre différentes mesures du fonctionnement exécutif et le volume des régions frontales. Par contre, des corrélations nettes sont observées entre une mesure du métabolisme cérébral global et ces mesures exécutives. Prenant l'ensemble de ces éléments en compte, nous avons tenté de déterminer si les troubles exécutifs des patients Alzheimer peuvent être attribués à la présence d'un hypométabolisme au niveau des régions cérébrales antérieures, ou plutôt à un transfert inefficace de l'information entre différentes régions cérébrales antérieures et postérieures (syndrome de déconnexion). En effet, selon Morris (1996), la mise en œuvre d'un processus exécutif nécessite une synchronisation importante de l'activité des régions impliquées dans ce processus. Une rupture de la communication entre régions pourrait perturber les capacités des patients Alzheimer à synchroniser l'activité de régions cérébrales distinctes, avec comme conséquence des performances altérées dans les épreuves évaluant le fonctionnement exécutif.

Finalement, nous avons également comparé les performances exécutives (et plus particulièrement les capacités d'inhibition) de patients Alzheimer et de patients avec démence

frontotemporale (DFT). En effet, cette pathologie neurodégénérative se caractérise, contrairement à la maladie d'Alzheimer, par un hypométabolisme prédominant au niveau des régions frontales, et plus particulièrement de la partie ventro-médiale du cortex préfrontal (Salmon et al., 2003). Si certains processus exécutifs dépendent effectivement de régions corticales antérieures spécifiques, ces deux groupes de patients devraient présenter des patterns de troubles exécutifs contrastés, ce qui constituerait de nouveau un argument en faveur de l'existence de processus exécutifs distincts.

Le deuxième axe de recherche de ce travail concernait l'exploration des substrats cérébraux du fonctionnement exécutif au moyen de la tomographie à émission de positons chez des sujets sains. En effet, les études précédentes ayant abordé cette question ont utilisé des plans expérimentaux de type soustraction cognitive, pour lesquels la spécificité des différences entre la tâche expérimentale et la tâche de référence pour le processus cognitif d'intérêt peut fréquemment être mise en question. De plus, ces études ont généralement exploré les différents processus exécutifs au moyen de tâches isolées, sans prendre en compte le fait qu'un même processus peut être évalué au moyen d'épreuves différentes et que les caractéristiques non exécutives d'une épreuve semblent moduler les régions cérébrales impliquées dans la mise en œuvre du processus exécutif (pour des revues, voir Collette & Van der Linden, 2002b ; Collette et al., 2006).

Par conséquent, nous avons utilisé des plans expérimentaux combinant des analyses en conjonction et interaction, en plus d'analyses de type soustraction cognitive (pour une présentation détaillée des avantages et limites de ces analyses, voir Friston, Holmes, Price, Büchel & Worsley, 1999 ; Price, Moore & Friston, 1997), afin de déterminer les substrats cérébraux communs et spécifiques à différents processus exécutifs. Le principe de base des analyses en conjonction est la recherche de convergences entre les régions cérébrales activées par différentes tâches. Pour rappel, dans les plans d'analyse en « soustraction cognitive », le pattern d'activité cérébrale spécifique à un processus exécutif est mis en évidence par la comparaison des modifications du débit sanguin cérébral régional dans la tâche exécutive par rapport à une tâche de contrôle qui ne fait pas intervenir ce processus exécutif. Lors d'une analyse en conjonction, par contre, on cherchera à mettre en évidence les régions cérébrales qui sont communes à différentes tâches dont on suppose qu'elles ont un processus cognitif en commun, dans ce cas-ci, le processus exécutif d'intérêt⁴. Ce type d'analyse apparaît particulièrement adapté à l'étude du fonctionnement exécutif puisqu'il permet d'utiliser des tâches de contrôle qui ne sont parfaitement appariées aux tâches expérimentales (une contrainte difficile à satisfaire étant donné le caractère multidéterminé des épreuves exécutives). Les analyses en interaction par contre vont permettre de mettre en évidence des régions cérébrales qui sont spécifiques à une tâche (ou un processus) exécutif, à l'exclusion d'une autre tâche ou processus. Etant donné qu'il est difficile de construire une épreuve ne mettant en jeu que le processus exécutif qui nous intéresse à l'exclusion de tout autre, ce type d'analyse nous permettra de distinguer, parmi le réseau de régions cérébrales associé à la tâche expérimentale, celles qui sous-tendent réellement le processus exécutif d'intérêt.

Nos travaux ont porté sur l'exploration des processus exécutifs de mise à jour, flexibilité et inhibition. En effet, Miyake et al. (2000) ont démontré que ces trois fonctions sont dissociées à un niveau cognitif (même si elles semblent toutefois posséder quelques processus en commun) et ont isolé une série de tâches évaluant spécifiquement chacune de ces fonctions. Il nous apparaissait donc particulièrement intéressant de déterminer s'il existait un correspondant neuronal à cette séparabilité de fonctions au niveau cognitif. Afin de compléter cet aperçu des bases cérébrales du fonctionnement

⁴ Il convient toutefois de signaler que les analyses en conjonction qui ont été réalisées ne correspondent pas au test statistique récemment proposé par Nichols, Brett, Andersson, Wager et Poline (2005), selon lequel, pour qu'une analyse en conjonction soit valide, toutes les comparaisons intervenant dans la conjonction doivent être significatives à un niveau individuel. Toutefois, afin d'éviter qu'un résultat significatif au niveau de l'analyse en conjonction ne soit dû à une activité particulièrement importante dans un des contrastes uniquement, nous avons utilisé une procédure de masquage, qui permet de s'assurer que les régions mises en évidence sont réellement actives dans les différents contrastes.

exécutif, nous avons également exploré les substrats cérébraux associés à la gestion des doubles tâches et aux processus d'inhibition sémantique. En effet, la gestion des ressources attentionnelles est considérée par Miyake et al comme un quatrième processus exécutif fondamental, et à ce jour très peu d'études ont tenté de déterminer les bases cérébrales associées à des processus d'inhibition sémantique (voir cependant De Zubicaray, Zelaya, Andrews, Williams & Bullmore, 2000 ; Nathaniel-James, Fletcher & Frith, 1997). De plus, un certain nombre de critiques peuvent être adressées aux études en imagerie cérébrale qui ont précédemment abordé ces questions, rendant l'interprétation des résultats obtenus assez complexe.

Données expérimentales

1. Données neuropsychologiques

1.1. FONCTIONNEMENT EXÉCUTIF ET MALADIE D'ALZHEIMER⁵

Jusque dans les années 90, la présence d'un dysfonctionnement exécutif n'a pas été considérée comme une des caractéristiques principale de la maladie d'Alzheimer. Ainsi, Pillon, Dubois, Lhermitte et Agid (1986) ont suggéré que ce dysfonctionnement était léger et survenait relativement tard dans la maladie. De plus, des études en tomographie par émission de positons ont montré une diminution du métabolisme cérébral principalement dans les régions corticales d'association temporales et pariétales, tandis que des modifications du métabolisme dans les régions frontales étaient observées de façon moins consistante et plus tardivement dans le décours de la maladie (voir par exemple Kennedy & Frackowiack, 1994). Plusieurs études récentes ont cependant démontré l'existence de déficits relativement précoces à une série de tâches évaluant le fonctionnement exécutif des patients Alzheimer (par exemple, Baudic et al., 2006 ; Perry & Hodges, 1999). Ces troubles exécutifs représenteraient un facteur général rendant compte de la performance déficitaire des patients à une série d'épreuves cognitives de mémoire, de vitesse, de raisonnement spatial et de langage (Salthouse & Becker, 1998) et constitueraient, avec les déficits de mémoire épisodique, un des marqueurs de diagnostic précoce de la maladie (Albert et al., 2001 ; Chen et al., 2000). Par conséquent, l'objectif de ce chapitre est de passer en revue ces études, afin de tenter de mieux caractériser les troubles exécutifs présentés par les patients Alzheimer.

Ainsi qu'indiqué dans la partie théorique de ce travail, la notion de fonctionnement exécutif réfère à une série de processus cognitifs de haut niveau dont le but principal est de faciliter l'adaptation à des situations nouvelles ou complexes (Miyake et al., 2000 ; Shallice, 1982). Parmi ces processus, la coordination de tâches doubles est considérée comme particulièrement importante (Baddeley, 1996 ; voir également Miyake et al., 2000). La capacité de gestion de tâches doubles chez les patients Alzheimer a été initialement explorée par Baddeley, Logie, Bressi, Della Sala et Spinnler. (1986) au moyen d'un paradigme combinant une épreuve de poursuite visuo-motrice et une épreuve d'empan de chiffre (le niveau de difficulté de chaque tâche étant égalisé entre les sujets). La réalisation simultanée de ces deux épreuves perturbe considérablement la performance des patients Alzheimer alors que les sujets de contrôle âgés ne sont pas plus affectés par la tâche double que les sujets jeunes. Dans une étude ultérieure, Baddeley, Bressi, Della Sala, Logie et Spinnler (1991a) ont comparé la performance initiale des patients à celle obtenue après six mois et un an. La performance aux tâches individuelles est demeurée relativement stable durant cette période alors que la performance en situation de tâche double s'est considérablement détériorée. Des résultats similaires ont été obtenus avec une version papier-crayon de ce paradigme (Greene, Hodges & Baddeley, 1995), ainsi que lors de la réalisation de l'épreuve de Brown-Peterson (nécessitant le stockage d'informations en mémoire de travail durant la réalisation d'une tâche interférente), et cela même pour des tâches distractrices peu exigeantes, telles que taper du doigt sur la table durant l'intervalle de rétention (e.g. Belleville, Peretz & Malenfant, 1996 ; Morris, 1986). Finalement, des difficultés de coordination des doubles tâches surviennent également dans des conditions où le sujet n'a pas à stocker l'information présentée (Baddeley et al., 1986 ; Camicioli, Howieson, Lehman, & Kaye, 1997 ; Nestor, Parasuman, Haxby & Grady, 1991). Ce déficit de coordination de double tâches ne semble pas pouvoir s'expliquer par un déficit attentionnel

⁵ Cette revue de question est issue en partie des ouvrages suivants:

Collette, F., Van der Linden, M. (2004). Executive functions. In R.G.Morris & J.T. Becker (Eds.). *The cognitive neuropsychology of Alzheimer's disease*. (pp. 103-120). Oxford: Oxford University Press.

Collette, F., Van der Linden, M. (2005). La mémoire de travail. In AM. Ergis, MC Gély-Nargeot & M. Van der Linden (Eds.). *Mémoire et maladie d'Alzheimer. Capacités mnésiques perturbées et préservées; évaluation et prise en charge des troubles mnésiques*. (pp.35-71). Marseille: Solal.

global (diminution de la quantité de ressources attentionnelles disponibles) ou un ralentissement généralisé (Baddeley, Baddeley, Bucks & Wilcock, 2001).

Par ailleurs, des déficits d'inhibition ont été fréquemment rapportés dès les premiers stades de la maladie d'Alzheimer (pour des revues, voir Amieva, Philips, Della Sala & Henry, 2004b ; Balota & Faust, 2001 ; Collette & Van der Linden, 2002a). Les mécanismes inhibiteurs ont notamment été explorés au moyen de différentes procédures, telles que la tâche de Stroop (Stroop, 1935), l'épreuve de Hayling (Burgess & Shallice, 1996b) et le paradigme d'amorçage négatif (Neill, 1977 ; Tipper, 1985). De façon consistante, on observe des effets d'interférence à l'épreuve de Stroop considérablement plus importants chez les patients Alzheimer que chez des sujets âgés normaux, même lorsque la présence d'un ralentissement généralisé chez les patients a été prise en compte (Amieva et al., 2002, 2004a,b ; Belleville, Rouleau & Van der Linden, 2006 ; Bondi et al., 2002 ; Fisher, Freed & Corkin, 1990 ; Koss, Ober, Delis & Friedland, 1984 ; Spieler, Balota & Faust et, 1996). Une absence ou une réduction des effets de priming négatif a également été observé (Amieva et al., 2002 ; Sullivan, Faust & Balota, 1995 ; voir cependant Langley, Overmier, Knopman & Prod'Homme, 1998). En ce qui concerne les capacités d'inhibition sémantique, on observe des difficultés importantes à inhiber une réponse prédominante mais inadéquate lors de la réalisation de l'épreuve de Hayling, (Belleville et al., 2006 ; Collette et al., 1999b), et une incapacité à s'empêcher de traiter des informations distractrices (sémantiquement reliées ou non à l'information cible) lors d'une tâche de lecture (Duchek, Balota & Thessing, 1998). Finalement, des persévérations (Fox et al., 1998 ; Fuld, Katzman, Davies & Terry, 1982 ; Sebastian, Menor & Elusoa, 2001) et des erreurs d'intrusion (Amieva, Lafont, Rainville, Dartigues & Fabrigoule, 1998 ; Bandera, Della Sala, Laiacina, Luzzatti & Spinnler, 1991 ; Cahn et al., 1998 ; Le Moal et al., 1997) sont fréquemment produites par les patients Alzheimer durant des épreuves de rappel libre de listes de mots, indiquant un déficit des processus d'inhibition associés aux tâches de mémoire explicite.

Cependant, tous les processus inhibiteurs n'apparaissent pas altérés par la maladie d'Alzheimer. Ainsi, des performances normales lors de la réalisation d'épreuves d'inhibition motrice ont été mises en évidence (épreuves de stop signal et de Go/No-go ; Amieva et al., 2002). De même, des effets normaux d'inhibition de retour ont été observés (Danckert, Maruff, Crowe & Currie, 1998 ; Faust & Balota, 1997 ; Langley, Fuentes, Hochhalter, Brandt & Overmier, 2001). Par ailleurs, dans le domaine de la mémoire épisodique, aucun effet de la maladie d'Alzheimer n'a été mis en évidence dans une tâche d'oubli induit à la récupération (Moulin et al., 2002). Sur base de ces résultats Amieva et al. (2004b) ont récemment proposé l'existence d'une atteinte sélective de certains processus inhibiteurs dans la maladie d'Alzheimer. Ainsi, les patients présenteraient une performance déficitaire aux tâches nécessitant la mise en œuvre de processus contrôlés (ou volontaires) d'inhibition, tel que l'épreuve de Stroop, tandis que des tâches se basant sur des processus plus automatiques (tel qu'une épreuve d'inhibition de retour) seraient préservées.

Les performances des patients Alzheimer sont également déficitaires à d'autres tâches considérées comme faisant intervenir le fonctionnement exécutif, telles que les épreuves de fluence verbale (Becker, 1988 ; Bhutani, Montaldi, Brooks, & McCulloch, 1992 ; Lafleche & Albert, 1995 ; Pasquier, Lebert, Grymonprez, & Petit, 1995). Bien que ces déficits aient parfois été interprétés comme étant la conséquence d'une perturbation de la mémoire sémantique (Chertkow & Bub, 1990 ; Randolph, Braun, Goldberg, & Chase, 1993), il semble cependant que ces résultats reflètent plutôt des difficultés à utiliser une stratégie de recherche efficace en mémoire sémantique (Troyer et al., 1998). De plus, Bhutani et al. (1992) ont montré des performances inférieures lors de la réalisation d'une tâche d'alternance différée qui évalue la préparation à court terme de l'action. La performance de ces patients est également inférieure à celle de sujets de contrôle dans une tâche d'auto-ordination (Bhutani et al., 1992, Lafleche & Albert, 1995) qui nécessite de mettre en place et d'utiliser une stratégie de réponse. Par ailleurs, lors d'une tâche de génération aléatoire de chiffres, les séquences produites par les patients Alzheimer apparaissent plus stéréotypées que celles de sujets âgés de contrôle (Brugger et al., 1996). Finalement, les capacités de planification de l'action apparaissent

également altérées dans la maladie d'Alzheimer. Ainsi, Rainville, Fabrigoule, Amieva et Dartigues (1998) ont montré qu'il existe des déficits marqués lors de la réalisation de l'épreuve de la Tour de Londres (Shallice, 1982). Des difficultés similaires ont été mises en évidence par Mack et Patterson (1995), tant à un niveau quantitatif que qualitatif, lors de la réalisation de l'épreuve des labyrinthes de Porteus (Porteus, 1922). Ces difficultés de planification ont également été observées lors de la réalisation de tâches plus écologiques (telles que par exemple la gestion des déplacements dans un lieu peu familier (Passini, Rainville, Marchand & Joannette, 1995).

L'ensemble de ces résultats est donc compatible avec l'hypothèse d'un dysfonctionnement exécutif dans la maladie d'Alzheimer. Cependant, les données obtenues dans ces différentes études ne permettent pas de déterminer si la performance déficitaire des patients Alzheimer à ces différentes épreuves provient de l'atteinte d'un facteur général (telle une réduction des ressources de traitement) affectant l'ensemble du fonctionnement exécutif, ou si ces déficits affectent spécifiquement certains processus exécutifs (par exemple la gestion des tâches doubles) mais pas d'autres. En effet, peu d'études ont tenté de mettre en évidence chez ces patients des patterns d'associations et de dissociations entre les différents facettes du fonctionnement exécutif. Dans ce contexte, Lafleche et Albert (1995) ont administré à un groupe de patients et de sujets de contrôle une variété de tâches impliquant différents aspects du fonctionnement exécutif. Certaines de ces tâches requièrent une manipulation de l'information présentée (épreuves de fluence verbale, partie B du Trail Making Test et tâche d'auto-ordination), d'autres impliquent des processus attentionnels (temps de réaction avec stimulus avertisseur) ou la formation de concepts (interprétation de proverbes). Les résultats indiquent que les patients Alzheimer présentent des difficultés uniquement lors de la réalisation de tâches qui requièrent la manipulation de l'information et nécessitent une importante flexibilité cognitive. Par conséquent, les résultats de cette étude sont compatibles avec l'hypothèse d'une certaine spécificité de l'atteinte exécutive présentée par ces patients. De façon similaire, Amieva et al. (2002) ont montré une performance altérée aux épreuves évaluant la sensibilité à l'interférence (épreuves de Stroop et de priming négatif), mais préservées à des tâches d'inhibition motrice (épreuves de Go/No-go et de stop-signal). Finalement, nous avons évalué différents aspects du fonctionnement exécutif chez ces patients au moyen d'une série d'épreuves comprenant un paradigme de double tâches, la tâche d'alpha span, une épreuve d'alternance différée, une tâche de fluence verbale, l'épreuve de Hayling et une tâche d'auto-ordination (Collette, Van der Linden & Salmon, 1999b). Nos résultats montrent que la performance des patients Alzheimer est déficitaire à l'ensemble des tâches administrées. Cependant, ni la vitesse de traitement, ni le degré de sévérité de la démence ne semblent être reliées de façon importante à la performance aux tâches, suggérant la présence d'un dysfonctionnement exécutif en tant que tel. Par ailleurs, une analyse en composante principale a mis en évidence que les scores à l'épreuve de Hayling, à la tâche d'alternance différée et de fluence se regroupent sur un même facteur qui a été défini comme sous-tendant des processus d'inhibition d'une réponse dominante. Les scores obtenus à l'épreuve d'auto-ordination, au paradigme de double tâches et à l'épreuve d'alpha span se regroupent sur un autre facteur, défini comme représentant des processus de coordination entre stockage et traitement de l'information. De plus, une analyse de corrélation entre ces deux facteurs et le métabolisme cérébral au repos des patients montre l'existence d'une corrélation positive entre la performance au facteur d'inhibition et une région frontale moyenne et supérieure gauche (aires de Brodmann 9/46 et 8), mais par contre une corrélation négative entre le facteur de coordination et les régions cingulaire postérieure (BA 31), temporale moyenne droite (BA 21) et pariétales bilatérales (BA 40/7). L'émergence de ces deux facteurs, ainsi que leur corrélation avec le métabolisme de régions cérébrales différentes, suggère que des composantes cognitives distinctes contribuent à la performance à ces épreuves, ce qui suggère indirectement l'existence d'une certaine spécificité de l'atteinte exécutive dans la maladie d'Alzheimer.

Dans leur ensemble, les résultats de ces différents travaux indiquent clairement la présence de déficits exécutifs dans la maladie d'Alzheimer. Cependant, ces résultats ne permettent pas de se prononcer sur la généralité de ces déficits, le fonctionnement exécutif d'un groupe de patients ayant

généralement été exploré au moyen d'une, voire deux tâches maximum. Dans ce contexte, nous avons décidé d'entreprendre une série d'études afin de déterminer l'existence d'une préservation sélective de certains processus exécutifs dans la maladie d'Alzheimer, et nous nous sommes également intéressés à la spécificité de ces déficits par rapport à une autre maladie neurodégénérative, la démence frontotemporale, se caractérisant par des atteintes métaboliques distinctes de celles présentées par les patients Alzheimer.

1.2. DISSOCIATION ENTRE PROCESSUS D'INHIBITION ET DE MANIPULATION DE L'INFORMATION EN MEMOIRE DE TRAVAIL DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER⁶

Dans cette étude, notre intérêt s'est porté sur les capacités de manipulation et d'inhibition de l'information en mémoire de travail chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Ces capacités ont été évaluées au moyen de deux épreuves de rappel sériel de l'information verbale : une tâche de manipulation nécessitant de rappeler des séquences d'items soit dans leur ordre de présentation soit selon l'ordre alphabétique et une tâche d'inhibition consistant à mémoriser et restituer des séquences de chiffres, en présence ou non d'informations distrayantes.

D'un point de vue théorique, l'intérêt de ces tâches est qu'elles mettent en jeu des processus *princeps* de l'administrateur central de la mémoire de travail : la récupération d'informations en mémoire à long terme et l'attention sélective vers les items pertinents pour la tâche (Baddeley, 1996). Par ailleurs, dans une perspective plus clinique, ces deux tâches ne sont pas altérées par le vieillissement normal (Belleville et al., 1998 ; Rouleau & Belleville, 1996), ce qui devrait permettre de mettre en évidence des différences qualitatives, et non uniquement quantitatives, entre vieillissement normal et pathologique.

La majorité des travaux ayant exploré le fonctionnement exécutif dans la maladie d'Alzheimer se sont basés sur des comparaisons de groupes. Dans cette étude, nous avons décidé de combiner cette approche à une exploration des patterns de performance individuels des patients. En effet, la comparaison de la performance des sujets âgés normaux et des patients Alzheimer, en tant que groupe, nous permettra de déterminer s'il existe une préservation sélective d'un de ces deux processus dans la maladie d'Alzheimer. De plus, étant donné l'importante hétérogénéité présentée par ces patients au niveau des profils de performance cognitive et de la distribution de l'hypométabolisme cérébral (Baddeley, Della Sala & Spinnler, 1991b ; Becker, 1988 ; Belleville et al., 1996 ; Collette, Van der Linden, Bechet & Salmon, 1999c ; Della Sala, Muggia, Spinnler, & Zuffi, 1995 ; Funnel, 1996 ; Grossi, Becker, Smith & Trojano, 1993 ; Joannette, Ska, Bélant & Poissant, 1992 ; Martin, 1990 ; Martin et al., 1986 ; Neary et al., 1986 ; Ritchie & Touchon, 1992), une analyse des patterns individuels de performance permettra de déterminer si ces deux tâches dépendent de processus exécutifs communs, ou clairement distincts. En effet, si ces tâches se basent sur des processus communs, une importante congruence entre la performance individuelle à chaque tâche devrait être observée (en d'autres termes, pour la majorité des participants, soit la performance aux deux tâches est intacte soit elle est altérée). Par contre, si ces tâches dépendent de processus exécutifs distincts, des dissociations dans la performance à chacune des tâches sera observée au niveau individuel.

Dans une première expérience, les capacités de manipulation ont été explorées chez des participant jeunes et âgés, ainsi que chez des patients Alzheimer au moyen de la procédure d'empan alphabétique qui exige de stocker et de manipuler simultanément des informations (Belleville et al., 1998 ; Craick, 1986). Plus précisément, cette épreuve consiste à faire répéter des séries de mots correspondant au niveau d'empan du sujet moins un, soit dans l'ordre de présentation, soit dans l'ordre alphabétique. Etant donné que la charge en mémoire est égalisée entre les deux conditions, la seule différence concerne l'intervention du processus exécutif de manipulation de l'information durant la réalisation de la tâche de rappel alphabétique. Malgré des performances équivalentes à celles des sujets âgés normaux dans la condition de rappel simple, les patients Alzheimer montrent une diminution de

⁶ Cette étude a été publiée sous la référence: Belleville S., Rouleau N., Van der Linden M., Collette F. (2003). Effect of manipulation and irrelevant noise on working memory capacity of patients with Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 17 (1), 69-81.

performance plus importante que les sujets de contrôle lorsqu'il s'agit de manipuler l'information, tandis que la performance des sujets jeunes et âgés est tout à fait comparable pour chacune de ces deux conditions (Figure 2). Par ailleurs, afin de déterminer l'hétérogénéité des performances individuelles, un score représentant le coût de manipulation a été calculé pour chaque participant. L'observation de la Figure 3 montre que les scores des sujets jeunes et âgés se recouvrent largement et ont globalement une distribution normale. Par contre, la distribution des scores des patients est bimodale, avec environ 25% des patients présentant des coûts de manipulation comparables à ceux des sujets âgés, tandis que les autres présentent un déficit sévère des capacités de manipulation.

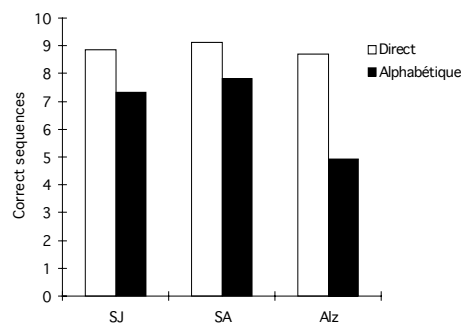


Figure 2. Nombre de séquences correctes dans les conditions de rappel direct et alphabétique dans l'expérience 1. SJ = participants jeunes; SA = participants âgés sains; Alz = patients Alzheimer

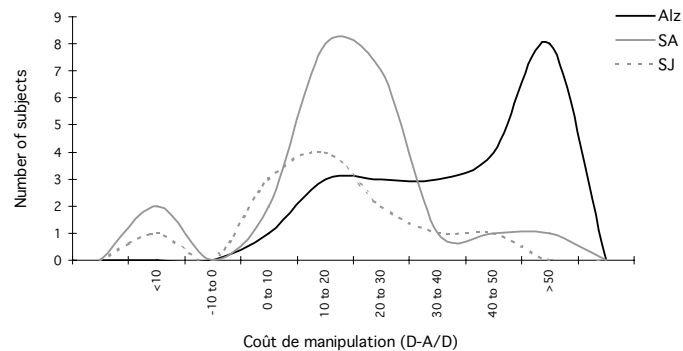


Figure 3. Distribution du coût de manipulation (D-A / D) dans les 3 groupes de sujets (expérience 1). SJ = participants jeunes; SA = participants âgés sains; Alz = patients Alzheimer; D = rappel en ordre direct; A = rappel en ordre alphabétique

Dans la seconde expérience, les capacités de rappel à court terme de listes de chiffres en situation d'interférence ont été évaluées chez des sujets jeunes, des participants âgés sains et des patients Alzheimer. Des listes de chiffres dont la longueur correspondait au niveau d'empan individuel de chaque sujet ont été visuellement présentées. Afin de tester les capacités de résistance à l'interférence, les listes étaient présentées dans quatre conditions : absence d'interférence, interférence non verbale (bruit blanc), interférence verbale non familière (texte en langue roumaine), interférence verbale familière (texte en langue française). Les résultats montrent une absence d'effet de l'interférence non verbale sur la performance, mais bien un effet d'interférence verbale (que celle-ci soit familière ou non). De façon particulièrement intéressante, ces effets d'interférence apparaissent équivalents entre les trois groupes de sujets (Figure 4). De nouveau, l'hétérogénéité des performances individuelles a été évaluée au moyen d'un score représentant le coût d'interférence. Ces coûts d'interférence sont présentés dans la Figure 5, qui montre que les distributions des 3 groupes se recouvrent, à l'exception de deux patients Alzheimer présentant une sensibilité extrême à l'interférence (coût de plus de 40%).

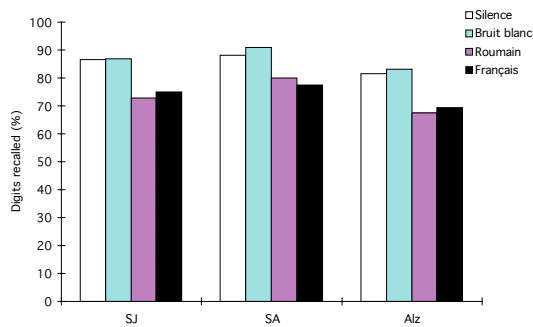


Figure 4. Pourcentage de rappel correct dans la tâche de discours interférent (expérience 2). SJ = participants jeunes; SA = participants âgés sains; Alz = patients Alzheimer.

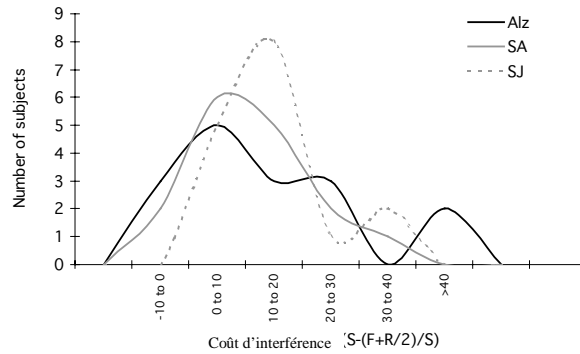


Figure 5. Distribution du coût d'interférence ($S - (F + R/2)/S$) dans les 3 groupes de sujets (expérience 2). SJ = participants jeunes; SA = participants âgés sains; Alz = patients Alzheimer; S = %age de rappel dans la condition silence; F = %age de rappel dans la condition de Français; R = %age de rappel dans la condition de Roumain.

Finalement, les relations existant entre la performance de manipulation et de résistance à l'interférence en mémoire de travail ont pu être déterminées grâce à un sous groupe de patients ayant participé aux deux expériences. Ainsi que représenté à la Figure 6, aucune relation systématique entre ces variables n'a pu être mise en évidence. De plus, une double dissociation est observée entre ces deux tâches, la performance de 6 patients étant altérée de façon sélective à la tâche de manipulation, et deux autres patients présentant une performance déficitaire uniquement à la tâche d'interférence.

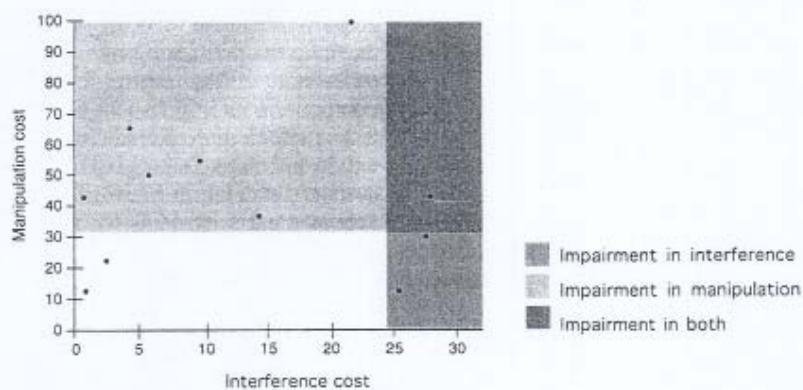


Figure 6. Relation entre les coûts de manipulation et d'interférence chez 11 patients Alzheimer. L'ombré représente la nature du déficit. La performance est considérée comme déficitaire lorsqu'elle se situe à plus d'une déviation standard en dessous de la moyenne de celle des sujets âgés appariés. La zone blanche représente l'absence de déficits.

Ces résultats confirment donc l'existence d'un dysfonctionnement exécutif dans la maladie d'Alzheimer. Ces résultats confirment également l'importante hétérogénéité de performance présentée par ces patients, déjà mise en évidence dans d'autres domaines cognitifs, tels que le langage, la perception et la mémoire (e.g. Martin et al., 1986 ; Neary et al., 1986 ; Baddeley, Della Sala & Spinnler, 1991b ; Becker, 1988 ; Della Sala et al., 1995). Par ailleurs, et contrairement à d'autres études, nous avons mis en évidence des différences qualitatives entre vieillissement normal et maladie d'Alzheimer, ce qui est un argument contre la proposition que ces deux populations représentent en réalité une gravité de déficits plus ou moins importante sur un même continuum (e.g. Bäckman, 1998).

L'existence d'une dissociation chez les patients Alzheimer entre la performance de rappel alphabétique et de rappel en situation d'interférence montre que ces deux tâches dépendent de ressources distinctes, ce qui corrobore la subdivision de l'administrateur central proposée par

Baddeley (1996). Cette dissociation ne peut être attribuée à un niveau de difficulté plus élevé pour la tâche d'empan alphabétique puisqu'une double dissociation a été mise en évidence, et que de plus il n'existe aucune corrélation entre la performance à ces tâches.

Il convient cependant de signaler que le paradigme de discours interférent utilisé pour évaluer les capacités de résistance à l'interférence ne représente pas une mesure prototypique d'inhibition. En effet, la plupart des études s'étant intéressées aux capacités d'inhibition des patients Alzheimer ont utilisé les paradigmes de Stroop ou de priming négatif (Spieler, Balota & Faust, 1996 ; Sullivan, Faust & Balota, 1995), qui mesurent la capacité à supprimer la production d'une réponse saillante mais inappropriée (Logan & Cowan, 1984 ; Norman & Shallice, 1986 ; Rogers et al., 1998), tandis que la tâche utilisée dans cette étude requiert de maintenir l'attention sur l'information pertinente malgré la présence d'informations distractrices dans l'environnement (Houghton & Tipper, 1994 ; Klein & Taylor, 1994). Nos résultats semblent donc indiquer que cet aspect du contrôle attentionnel serait plus particulièrement résistant à la maladie d'Alzheimer. De plus, l'existence de plusieurs systèmes de contrôle responsables des processus d'attention sélective et spécifiques à des domaines spécialisés (e.g., spatial, lexical, phonologique) a été proposées par certains auteurs (Connelly & Hasher, 1993 ; Rouleau & Belleville, 1996). Le paradigme utilisé dans cette étude évalue les processus d'attention sélective spécifiques aux propriétés phonologiques de l'information, et il reste donc à déterminer si les capacités d'attention sélective pour d'autres domaines sont également préservées. Par conséquent, les prochains chapitres seront dédiés à l'exploration de différents processus inhibiteurs dans la maladie d'Alzheimer.

1.3. SPÉCIFICITÉ DES TROUBLES D'INHIBITION DANS LE VIEILLISSEMENT NORMAL ET LA MALADIE D'ALZHEIMER⁷

Ainsi qu'indiqué précédemment, l'inhibition représente un aspect de base du fonctionnement cognitif et émotionnel, qui est impliqué dans la performance à de nombreuses tâches (Arbuthnott, 1995 ; Bjorklund & Harnishfeger, 1995 ; Clark, 1996 ; Dagenbach & Carr, 1994 ; Dempster & Brainerd, 1995 ; Nigg, 2000). Récemment, plusieurs formulations théoriques ont été proposées afin de rendre compte des effets d'inhibition observés dans différentes populations normales et pathologiques. Ainsi, le fonctionnement inhibiteur a été spécifiquement mis en relation avec les capacités de la mémoire de travail par Hasher, Zacks & May (1999 ; voir également Hasher, Tonev, Lustig & Zacks, 2001), qui ont décrit trois fonctions inhibitrices générales opérant à des moments différents de la séquence de traitement de l'information : une fonction d'accès, empêchant l'accès de l'information non pertinente à la mémoire de travail, une fonction d'effacement, supprimant cette information lorsqu'elle est devenue non pertinente, et une fonction de contrainte, qui opérera lorsque des réponses prédominantes sont induites par un indice familier mais ne doivent pas être produites. Une autre distinction fréquemment rapportée concerne la notion d'inhibition (un processus de suppression actif) et le contrôle de l'interférence (un mécanisme de blocage qui prévient le traitement de l'information distractive) (e.g. Wilson & Kipp, 1998). De façon plus générale, Nigg (2000) a suggéré de dissocier des processus d'inhibition de nature contrôlée et exigeants en ressources (« effortfull ») (par exemple, l'inhibition cognitive, l'inhibition comportementale et l'inhibition oculomotrice) d'une forme plus automatique d'inhibition attentionnelle (concernant l'inhibition de localisations spatiales non pertinentes ou d'items récemment inspectés). Les processus d'inhibition ont également été distingués selon les trois axes suivants : (1) intentionnel vs. non-intentionnel ; (2) comportemental vs. cognitif ; (3) inhibition vs. interférence (Harnishfeger, 1995). Finalement, d'autres auteurs voient l'inhibition comme un processus général opérant dans des domaines cognitifs distincts. Ainsi, Dempster & Corkill (1999a,b) ont suggéré de distinguer entre des processus d'inhibition perceptive, motrice et verbale.

Une altération du fonctionnement inhibiteur a été fréquemment rapportée lors du vieillissement normal. En effet, les sujets âgés présentent, par rapport à des sujets jeunes, des effets d'interférence plus marqués à l'épreuve de Stroop (Dulaney & Rogers, 1994; Hartley, 1993; Houx, Jolles, & Vreeling, 1993; Klein, Ponds, Houx, & Jolles, 1997; Spieler, Balota, & Faust, 1996), des effets réduits de priming négatif (Hasher, Stolzhus, Zacks, & Rypma, 1991; Kane, Hasher, Stolzhus, Zacks, & Connelly, 1994; McDowd & Oseas-Kreger, 1991; Stolzhus, Hasher, Zacks, Ulivi & Goldstein, 1993; Tipper, 1991), des difficultés à empêcher le traitement d'une information sémantique interférente (Connelly, Hasher, & Zacks, 1991; Duchek et al., 1998; Hamm & Hasher, 1992), ou la production d'une réponse sémantique inappropriée mais fortement induite par le contexte (Andrès & Van der Linden, 2000 ; Hartman & Hasher, 1991). Des déficits d'inhibition motrice ont également été observés au moyen de tâches de stop-signal (Kramer, Humphrey, Larish, Logan & Strayer, 1994 ; May & Hasher, 1998) et d'anti-saccades (Butler, Zacks & Henderson, 1999). Finalement, des difficultés à supprimer des informations devenues non-pertinentes lors d'épreuves de mémoire explicite (tâches d'oubli dirigé) ont également été rapportées (Andrès, Van der Linden & Parmentier, 2004 ; Zacks et al., 1996).

Cependant, un effet délétère de l'avancée en âge sur le fonctionnement inhibiteur n'a pas été systématiquement rapporté. En effet, des effets d'interférence normaux à l'épreuve de Stroop ont

⁷ Cet article est actuellement soumis pour publication sous la référence: Collette F., Schmidt C., Scherrer C., Adam S., Salmon E. (2007c). Specificity of inhibitory deficits in normal aging and Alzheimer's disease.

également été observés, notamment après contrôle du ralentissement général présenté par les personnes âgées (Kieley et al., 1997 ; Salthouse & Meinz, 1995; Salthouse, Thoth, Hancock, & Woodard, 1997; Verhaegen & De Meersman, 1998b). De même, une amplitude de l'effet de priming négatif semblable à celui des sujets jeunes a également été observé (Connelly & Hasher, 1993; Kramer et al., 1994; Langley et al., 1998; Sullivan, et al., 1995; Verhaegen & De Meersman, 1998a), et les mécanismes inhibiteurs opérant au niveau de l'attention selective spatiale (tels que l'inhibition de retour) semblent préservés (Hartley & Kieley, 1995).

Des déficits inhibiteurs ont également été fréquemment rapportés dès les premiers stades de la maladie d'Alzheimer (pour des revues, voir Amieva et al., 2004b ; Balota & Faust, 2001 ; Collette & Van der Linden, 2002a). Cependant, tous les processus ne sont pas altérés par la maladie. Ainsi, les épreuves évaluant l'inhibition motrice semblent préservées (Amieva et al., 2002 ; voir cependant Collette et al., 2002c), de même que les effets d'inhibition de retour (Danckert et al., 1998 ; Faust & Balota, 1997 ; Langley et al., 2001) et d'oubli induit à la récupération (Moulin et al., 2002).

Si ces résultats sont compatibles avec l'existence d'une certaine spécificité dans les troubles d'inhibition présentés par les sujets âgés normaux et les patients Alzheimer, il convient de signaler que très peu d'études à ce jour ont simultanément exploré différents processus inhibiteurs dans un même groupe de participants, afin d'évaluer formellement la généralité des déficits dans ces deux populations (voir cependant, Amieva et al., 2002 ; Charlot & Feyereisen, 2005 ; Kramer et al., 1994). De plus, peu d'études ont tenté d'interpréter le pattern de déficits mis en évidence en référence aux modèles théoriques proposés dans la littérature (voir cependant Charlot & Feyereisen, 2005), ou ont directement comparé les effets du vieillissement normal et de la maladie d'Alzheimer sur les capacités d'inhibition (voir cependant Belleville et al., 2006).

Dans ce contexte, le but cette étude était de déterminer si les déficits inhibiteurs associés au vieillissement normal et à la maladie d'Alzheimer peuvent s'interpréter selon la proposition théorique de Wilson et Kipp (1998), distinguant le concept d'inhibition (un processus actif de suppression) du concept d'interférence (un mécanisme de blocage prévenant le traitement de l'information distractive). Par conséquent, quatre épreuves, nécessitant soit un contrôle inhibiteur soit la résistance à l'interférence ont été administrées à des sujets jeunes, âgés sains et à des patients Alzheimer. Une performance satisfaisante sera obtenue dans les deux tâches d'interférence uniquement si le traitement des informations non pertinentes ne vient pas perturber le traitement de l'information cible, que les sujets soient conscients ou non de la présence de ces informations distractrices. Par contre, les tâches explorant le contrôle inhibiteur nécessitent de supprimer une information clairement étiquetée comme non pertinente mais, durant le traitement et la suppression de cette information, aucune information distractive n'est présentée. Les deux tâches de résistance à l'interférence sont brièvement décrites ci-dessous, et sont suivies de la description des deux épreuves évaluant le contrôle inhibiteur.

La tâche de résolution de l'interférence en mémoire de travail (Jonides et al., 1998) consiste en une tâche de reconnaissance (paradigme de Sternberg) durant laquelle 4 consonnes sont présentées et sont suivies après un délai de 3 secondes par une lettre cible, le sujet devant déterminer si la lettre cible faisait ou non partie des consonnes présentées lors de l'essai en cours. Les capacités de résistance à l'interférence ont été déterminées en comparant la performance aux essais pour lesquels l'item cible ne correspond à aucune des consonnes de l'essai en cours mais bien à une consonne d'un des deux essais précédents (condition « récent négatif ») à la performance aux essais pour lesquels l'item cible ne correspond à aucune des consonnes de l'essai en cours, ni à celles des deux essais précédents (condition « non-récent négatif »).

L'épreuve des ailiers (Shaw, 1991) consiste en la présentation d'un mot central à l'écran, entouré de deux mots distracteurs. La tâche du sujet consiste à catégoriser le plus rapidement possible le mot central selon son appartenance à une de deux catégories sémantiques cibles. Les capacités de résistance à l'interférence ont été déterminées en comparant la performance de catégorisation du mot central aux essais pour lesquels les mots distracteurs appartenaient à l'autre catégorie sémantique cible

(condition « réponse différente) par rapport à la performance aux essais constitués d'items distracteurs n'appartenant à aucune des deux catégories sémantiques cibles (condition « neutre»).

Durant la tâche d'oubli dirigé en mémoire de travail (Reed, 1970), des triplets de consonnes sont présentés, et doivent être rappelés après un délai de 10 secondes. Trois conditions sont administrées. Dans la condition de contrôle, un seul trigramme est administré. Dans la condition d'interférence rétroactive, deux trigrammes sont présentés de façon consécutive pour rappel ultérieur. Dans la condition d'inhibition, deux trigrammes sont également présentés, mais le second est suivi immédiatement de la consigne « à oublier », et le sujet doit rappeler uniquement le premier trigramme suite à l'intervalle de rétention. Le contrôle inhibiteur a été évalué en comparant la performance dans les conditions d'interférence rétroactive et d'inhibition (« effet d'oubli dirigé »). En effet, si les informations non pertinentes ont été correctement supprimées, la charge mnésique est similaire dans ces deux conditions et devrait amener à une performance de rappel meilleur dans la condition d'oubli dirigé que dans la condition d'interférence rétroactive.

Finalement, l'épreuve de Hayling (Burgess & Shallice, 1996b) consiste en la présentation de phrases dont le dernier mot est absent mais est fortement induit par le contexte général de la phrase. Dans la première condition (« initiation de la réponse »), la tâche du sujet consiste à compléter la phrase le plus rapidement possible par le mot attendu, tandis que dans la seconde condition (« suppression de la réponse »), il s'agit de fournir, toujours le plus rapidement possible, un mot qui ne présente aucun rapport avec le contexte de la phrase. Les capacités de contrôle inhibiteur sont évaluées en comparant les temps de réponse dans ces deux conditions, ainsi qu'en déterminant la proximité sémantique de la réponse fournie par rapport à la réponse à inhiber.

Les effets d'interférence mis en évidence au moyen du paradigme de Sternberg sont d'amplitude égale entre les trois groupes de sujets, et cela tant au niveau des temps de réaction que de la précision des réponses (Tableau 1). De même, les capacités de résolution de l'interférence à l'épreuve des ailiers apparaissent équivalentes entre les groupes pour les temps de réponse. Cependant, l'analyse des réponses correctes et erronées pour les différentes conditions met en évidence une sensibilité à l'interférence plus importante chez les patients Alzheimer (Tableau 2). En ce qui concerne le contrôle inhibiteur, les capacités d'oubli dirigé apparaissent altérées chez les sujets âgés, mais les patients Alzheimer ne présentent pas une accentuation des difficultés observées dans le vieillissement normal. Cependant, ces patients semblent présenter des difficultés spécifiques, dans le sens où ils produisent plus intrusions des items ayant reçu la consigne d'oubli (Tableau 3). Finalement, l'épreuve de Hayling met en évidence des performances déficitaires chez les sujets âgés tant au niveau des temps de réponse que de la qualité des réponses (importance du lien sémantique entre la réponse à supprimer et la réponse fournie). Les patients Alzheimer présentent quant à eux uniquement une accentuation des difficultés à fournir des réponses non sémantiquement reliées (Tableau 4). De façon générale, les performances déficitaires mises en évidence ne s'expliquent pas par une réduction des capacités de mémoire à court terme, ou un ralentissement du traitement de l'information. Les résultats obtenus au moyen de cette batterie d'épreuves sont résumés dans le Tableau 5, qui montre l'existence d'une altération sélective du fonctionnement inhibiteur, à la fois dans le vieillissement normal et la maladie d'Alzheimer.

Tableau 1. Tâche de résolution d'interférence en mémoire de travail. Temps de réponse [en millise.; médiane (déviatiion standard)] et nombre de réponses correctes [sur 20; moyenne (déviatiion standard)] en fonction du groupe et de la condition.

	Sujets jeunes	Sujets âgés	Patients Alzheimer
Temps de réponse			
Nonrécents Négatifs	895 (269)	1376 (255)	2808 (1154)
Récents Négatifs	953 (280)	1435 (270)	2910 (1373)
Nonrécent Positifs	930 (277)	1367 (304)	2487 (1267)
Récents Posits	917 (251)	1369 (304)	2319 (1151)
Réponses correctes			
Nonrécents Négatifs	19.43 (0.90)	19 (1.32)	16.65 (3.1)
Récents Négatifs	19.33 (0.76)	18.30 (1.52)	15.60 (2.76)
Nonrécent Positifs	18.60 (1.65)	17.75 (1.86)	15.25 (3.18)
Récents Posits	18.87 (1.33)	18.45 (1.15)	16.5 (2.91)

Tableau 2. Epreuve des ailiers. Temps de réponse [en millise.; médiane (déviatiion standard)] et nombre de réponses correctes [sur 32; moyenne (déviatiion standard)] en fonction du groupe et de la condition.

	Sujets jeunes	Sujets âgés	Patients Alzheimer
Temps de réponse			
Condition de facilitation	703 (131)	906 (290)	1324 (628)
Condition d'nterference	740 (134)	900 (267)	1484 (974)
Condition neutre	725 (126)	904 (290)	1540 (1086)
Réponses correctes			
Condition de facilitation	31.35 (0.72)	31.30 (1.17)	31.27 (1.31)
Condition d'nterference	31.27 (1.05)	31.45 (1)	29.05 (4.63)
Condition neutre	31.13 (1.11)	30.70 (0.73)	29.75 (2.07)

Tableau 3. Tâche d'oubli dirigé. Nombre de réponses correctes et d'erreurs [médiane (déviatiion standard)] en fonction du groupe et de la condition.

	Sujets jeunes	Sujets âgés	Patients Alzheimer
Condition de contrôle	29.30 (0.88)	29.75 (0.71)	29 (1.27)
Condition d'interference rétroactive	23.37 (3.31)	25.95 (4.11)	18.40 (5.17)
Condition d'nhibition	24.53 (3.60)	24.80 (3.90)	18.20 (6.04)
Erreurs d'omission	0 (0)	2 (2.4)	5.8 (6.8)
Erreurs de position	0.2 (1.1)	2.10 (2.02)	2.95 (1.93)
Erreurs d'intrusion TBF	3.17 (2.71)	3.65 (3.09)	8.95 (6.52)

Tableau 4. Epreuve de Hayling. Temps de réponse (en sec.; Response time [médiane (déviatiion standard)] et precision de la réponse [médiane (déviatiion standard)] en fonction du groupe et de la condition.

	Sujets jeunes	Sujets âgés	Patients Alzheimer
Temps de réponse (Partie A)	1.03 (0.07)	1.39 (0.93)	1.59 (0.77)
Erreurs (Partie A)	0.03 (0.18)	0.50 (1.47)	0.85 (1.23)
Temps de réponse (Partie B – Partie A)	1.63 (1.17)	4.24 (2.23)	5.61 (4.79)
Lien sémantique (Partie B)	4.33 (2.56)	8.05 (3.63)	14.15 (10.38)

Tableau 5. Résumé des effets d'inhibition observés chez les sujets âgés et les patients Alzheimer.

Task	Sujets âgés	Patients Alzheimer
Résolution de l'interférence en mémoire de travail		
Temps de réponse	Préservé	Préservé
Réponses correctes	Préservé	Préservé
Oubli dirigé		
Performance de rappel	<i>Altéré</i>	Pas d'altération supplémentaire
Erreurs d'intrusion	Préservé	<i>Altéré</i>
Ailiers		
Temps de réponse	Préservé	Préservé
Réponses correctes	Préservé	<i>Altéré</i>
Hayling		
Temps de réponse	<i>Altéré</i>	Pas d'altération supplémentaire
Lien sémantique	<i>Altéré</i>	<i>Altéré *</i>

* expliqué par l'empan et la vitesse de traitement

L'objectif de cette étude était de déterminer si les troubles d'inhibition observés lors du vieillissement normal et la maladie d'alzheimer peuvent s'interpréter selon la distinction théorique entre des processus « actifs » de contrôle inhibiteur et des processus « passifs » de résistance à l'interférence (Wilson & Kipp, 1998). Le pattern de performance présenté par les participants âgés montre clairement une altération spécifique du contrôle inhibiteur, associé à une préservation des mécanismes de résistance à l'interférence. Si on considère que la résolution de l'interférence est un processus relativement automatique, ces résultats sont compatibles avec ceux d'autres études qui ont distingué entre processus d'inhibition automatiques et contrôlés et qui ont mis en évidence une atteinte sélective des processus contrôlés lors du vieillissement normal (Andrès, 2002, 2003b). Ce déficit sélectif des processus actifs/contrôlés d'inhibition est consistant avec les théories du vieillissement cognitif qui considèrent que les ressources cognitives disponibles pour la réalisation des opérations mentales déclinent avec l'âge (Park & Hedden, 2001), ce qui amène à des différences liées à l'âge plus importantes sur les tâches qui nécessitent la mise en œuvre des processus contrôlés (plus exigeants en ressources de traitement) que sur celles nécessitant des processus automatiques (Hasher & Zacks, 1979 ; Jennings & Merickle, 1993 ; Light, 1991 ; Titov & Knight, 1997).

Les résultats obtenus par les patients Alzheimer apparaissent difficiles à interpréter selon la distinction entre contrôle inhibiteur et résistance à l'interférence (Wilson et Kipp, 1998). En réalité, une des caractéristiques commune aux tâches préservées par la maladie d'Alzheimer (oubli dirigé et paradigme de Stenberg) est que l'information à inhiber ou distractive n'est pas présente lorsque le sujet doit fournir sa réponse, contrairement aux épreuves pour lesquelles une altération des performances a été mise en évidence (tâche des ailiers et épreuve de Hayling). Selon Houghton et Tipper (1994), la « force » des opérations cognitives ou des contenus qui doivent être supprimés détermine le degré de difficulté associé à leur suppression (ainsi, un contenu faiblement activé va nécessiter peu de ressources cognitives pour être supprimé). Etant donné que les patients Alzheimer traitent l'information de façon plus superficielle lors de l'encodage en mémoire et présentent un oubli plus rapide de cette information que des sujets âgés sains (Kaszniak, Poon & Riege, 1986 ; Salmon, 2000 ; Weingartner et al., 1981), l'inhibition de ces traces mnésiques impliquera moins de ressources cognitives chez les patients que chez leurs sujets de contrôle. Ainsi, une performance d'inhibition comparable à celle de sujets âgés sains sera observée, non parce que les patients présentent des capacités préservées mais parce que leurs capacités résiduelles sont suffisantes que pour traiter de façon satisfaisante des traces mnésiques partiellement effacées. Au contraire, lorsque l'information est présente lors de la mise en œuvre des processus d'inhibition, les capacités des patients ne sont pas suffisantes pour empêcher le traitement de cette information. Cette interprétation est confirmée par la présence d'effets de facilitation plus importants à la tâche des ailiers lorsque l'information distractive est congruente avec l'information cible, ce qui indique effectivement que les patients Alzheimer ne peuvent s'empêcher de traiter l'information distractive.

En conclusion, cette étude a mis en évidence que des troubles d'inhibition distincts existent dans le vieillissement normal et la maladie d'Alzheimer : les sujets âgés présentent des difficultés spécifiques lors de la suppression active des informations non pertinentes, tandis que les processus d'inhibition sont quantitativement moins efficaces dans la maladie d'Alzheimer, ces patients présentant une performance satisfaisante uniquement lorsque la trace de l'information est partiellement effacée. Ces résultats sont compatibles avec la proposition théorique de Kipp et Wilson (1998), proposant que le contrôle inhibiteur et la résistance à l'interférence représentent deux processus cognitifs distincts. Nous avons de plus montré que l'inhibition ne se définit pas uniquement en termes de processus, mais également, ainsi que proposé par Houghton et Tipper (1994), en termes de ressources nécessaires à la suppression des contenus (et plus généralement des processus) qui ne sont pas pertinents pour la tâche en cours. Dans le chapitre suivant, nous poursuivrons la recherche de dissociations entre différents processus inhibiteurs en comparant directement la performance de deux groupes de patients cérébro-lésés : des sujets présentant soit une maladie d'Alzheimer soit une démence fronto-temporale.

1.4. COMPARAISON DES CAPACITÉS D'INHIBITION DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER ET LA DÉMENCE FRONTO-TEMPORALE⁸

La démence fronto-temporale se caractérise, au niveau de l'imagerie cérébrale structurelle et fonctionnelle, par des lésions situées exclusivement dans la partie antérieure du cerveau (Brun, Englund, Gustafson et al., 1994), et les troubles comportementaux constituent la caractéristique clinique principale présentée par ces patients (Gregory & Hodges, 1996 ; Gregory, McKenne & Hodges, 1998). D'un point de vue neuropsychologique, les troubles cognitifs observés renvoient à un dysfonctionnement exécutif, en association variable avec des troubles mnésiques (Jagust, Reed, Seab, Kramer & Budinger, 1989 ; Johanson & Hagberg, 1989 ; Miller et al., 1991 ; Neary et al., 1988 ; Pachana, Brauer Boone, Miller, Cummings & Berman, 1996).

La présence de déficits exécutifs a ainsi été observée à des épreuves de fluence verbale et figurale (Razani, Brauer Boone, Miller, Lee & Sherman, 2001), et à des épreuves d'inhibition de type Hayling (Lough et al., 2006) et stop-signal (Dimitrov et al., 2003). Par contre, Rahman, Robbins et Sahakian (1999) n'ont pas mis en évidence de déficits chez ces patients à une version modifiée de la Tour de Londres et à une épreuve de mémoire de travail impliquant la manipulation d'informations visuo-spatiales. Les quelques études qui ont comparé les capacités exécutives de ces patients à celles de patients Alzheimer ont mis en évidence soit une performance plus faible à des épreuves de fluence (Razani et al., 2001), soit une performance similaire aux épreuves d'empan verbal inverse et de Brown-Peterson (Pasquier et al., 1994), ainsi qu'à l'épreuve de Stroop (Pachana et al., 1996 ; Perry & Hodges, 2000) ; les groupes de patients étant évidemment déficitaires par rapport à leurs sujets de contrôle.

Ainsi, du peu d'études qui ont exploré le fonctionnement exécutif dans la démence fronto-temporale, il semble pouvoir être inféré que les troubles d'inhibition sont assez fréquents dans la maladie. Cependant, ainsi que nous l'avons déjà relevé dans les travaux portant sur la maladie d'Alzheimer, il est impossible de tirer des conclusions quant à la généralité du dysfonctionnement inhibiteur de ces patients puisque ces capacités ont explorées au moyen de très peu de tâches, et dans des groupes de patients distincts. De plus uniquement deux études ont directement comparé les capacités d'inhibition dans ces deux populations (Pachana et al., 1996 ; Perry & Hodges, 2000). Par conséquent, notre objectif était d'évaluer, au sein de ces deux pathologies l'intégrité de processus inhibiteurs considérés comme distincts dans la littérature (voir par exemple Harnishfeger, 1995 ; Nigg, 2000) au moyen de l'épreuve de Stroop et de la tâche de Go/No-go. Ces épreuves nécessitent d'inhiber une réponse prédominante, respectivement dans le domaine verbal et moteur. La comparaison de la performance de chaque groupe de patients à celle de sujets de contrôle nous a permis de déterminer la généralité du dysfonctionnement inhibiteur au sein de chaque pathologie. De plus, ces deux pathologies étant associées à des patterns spécifiques d'hypométabolisme cérébral (Frisoni et al., 1996a,b ; Salmon et al., 1994, 2003 ; Sjorgen, Gustafson, Wikkelso & Wallin, 2000), la comparaison directe de leur performance à ces tâches devrait apporter des éléments concernant les substrats cérébraux du fonctionnement inhibiteur.

Les épreuves de Stroop et de Go/No-go ont donc été administrées à un groupe de patients Alzheimer, de patients présentant une démence fronto-temporale et à des sujets de contrôle. Durant la

⁸ Cet article est accepté pour publication sous la référence: Collette F., Amieva H., Adam S., Hogge M., Van der Linden M., Fabrigoule C., Salmon E. (2007a). Comparison of inhibitory functioning in mild Alzheimer's disease and frontotemporal dementia, *Cortex*.

condition d'interférence de l'épreuve de Stroop, des noms de couleurs écrits dans des couleurs différentes (par exemple, le mot BLEU écrit en rouge) sont présentés aux sujets, qui doivent dénommer la couleur de l'encre en faisant abstraction du mot écrit. La condition de contrôle consiste en la présentation de carrés de couleur, dont les sujets doivent de nouveau dénommer la couleur. La première partie de l'épreuve de Go/No-go (temps de réaction simple) consiste à aller toucher le plus rapidement possible un cercle rouge apparaissant au centre d'un écran d'ordinateur. La deuxième partie correspond à la tâche de d'inhibition motrice (Go/No-go) : un cercle rouge ou un triangle vert sont présentés de façon aléatoire dans une proportion équivalente, et les sujets doivent toucher le cercle rouge le plus rapidement possible (essais « Go »), mais ne pas répondre à la présentation du triangle bleu (essais « No-go »). Deux types d'erreurs peuvent être produits lors des essais « Go » : (1) initiation d'un mouvement mais interruption de celui-ci avant d'atteindre l'écran ; (2) pas d'interruption du mouvement initié. L'utilisation d'un écran tactile et de moules munis de cellules photo-électriques pour le positionnement des mains a permis de distinguer les temps de réponse cognitif (entre la présentation d'un item et l'initiation du geste moteur) des temps de réponse moteur (entre l'initiation du geste et le moment où la cible est atteinte).

La comparaison des sujets âgés et des patients Alzheimer à la condition de contrôle de l'épreuve de Stroop met en évidence une augmentation des temps de réponse pour les patients, mais un nombre équivalent d'erreurs dans les deux groupes. Par contre, dans la condition d'interférence, les patients présentent une performance déficitaire tant pour le temps de réponse que pour l'exactitude des réponses, et les difficultés d'inhibition sont confirmées au moyen d'un score d'interférence prenant en compte le ralentissement observé dans la condition de dénomination. La comparaison de la performance des patients avec démence fronto-temporale à celle des sujets de contrôle met en évidence des résultats similaires : augmentation des temps de réponse mais nombre équivalent d'erreurs dans la condition de contrôle ; performance déficitaire dans la condition d'interférence tant pour les temps de réponse que pour l'exactitudes des réponses, et cela même après contrôle de la vitesse de dénomination. Finalement, la comparaison des deux groupes de patients ne met en évidence aucune différence significative pour aucune des deux conditions. Ces différents résultats sont présentés dans le Tableau 6.

Tableau 6. Performance des sujets âgés normaux [moyenne (déviations standard)], des patients Alzheimer (MA) et des patients avec démence frontotemporale (DFT) à l'épreuve de Stroop.

	Sujet âgés (n = 28)	Patients MA (n = 25)	Patients DFT (n = 13)
Tâche de dénomination de couleurs			
Temps de réponse (ms)	719 (150)	934 (305)	933 (181)
Nombre d'erreurs	0.14 (0.36)	0.60 (1.19)	0.50 (0.90)
Epreuve de Stroop			
Temps de réponse (ms)	985 (184)	1425 (524)	1424 (281)
Nombre d'erreurs	0.96 (1.14)	4.88 (6.37)	3.77 (3.22)
Indice d'interférence proportionnel ¹	1.38 (0.16)	1.54 (0.35)	1.57 (0.44)
Indice d'interférence différentiel ²	266 (110)	491 (318)	491 (384)

¹ Temps de réponse au Stroop ÷ temps de réponse à la dénomination de couleur

² Temps de réponse au Stroop - temps de réponse à la dénomination de couleur

En ce qui concerne l'épreuve de Go/No-go, la condition de temps de réaction simple met en évidence des temps d'initiation et des temps moteurs ralentis dans les deux groupes de patients par rapport aux sujets de contrôle, mais de nouveau les deux groupes de patients ne se distinguent pas entre eux. Les capacités d'inhibition ont été déterminées au moyen de ratios prenant en compte le ralentissement des temps de réponse observés lors de la réalisation de la tâche de temps de réaction simple. Une performance similaire est observée entre les patients Alzheimer et les sujets de contrôle, tant pour le temps cognitif que pour le temps moteur, et les patients ne produisent pas plus d'erreurs de mouvement lors de la présentation des essais « No-go ». La comparaison des performances des

patients avec démence frontotemporale et des sujets de contrôle montre des résultats similaires. Finalement, la comparaison des deux groupes de patients met de nouveau en évidence des performances équivalentes pour les différentes mesures (voir Tableau 7).

Tableau 7. Performance des sujets âgés normaux [moyenne (déviations standard), des patients Alzheimer (MA) et des patients avec démence frontotemporale (DFT) à l'épreuve de temps de réaction simple et à l'épreuve de Go/No-go.

	Sujet âgés (n = 28)	Patients MA (n = 25)	Patients DFT (n = 13)
Temps de réaction simple			
Latence de réponse moyenne (ms)	356 (96)	505 (245)	527 (161)
Temps moteur moyen (ms)	514 (115)	842 (266)	726 (227)
Epreuve de Go/No-go			
Latence de réponse moyenne (ms)	468 (85)	602 (177)	636 (182)
Temps moteur moyen (ms)	513 (106)	805 (266)	722 (236)
Erreurs d'initiation stoppées	2.21 (1.29)	2.56 (1.85)	2.85 (2.34)
Erreurs d'initiation non stoppées	0	0	0
Indices de proportion			
Indice proportionnel de latence de réponse ¹	0.76 (0.12)	0.83 (0.25)	0.84 (0.17)
Indice proportionnel de temps moteur ¹	1.01 (0.19)	1.21 (1.04)	1.01 (0.15)
Indice différentiel de latence de réponse ²	-112 (66)	-96 (160)	-109 (124)
Indice différentiel de temps moteur ²	1.4 (102)	37 (278)	4 (118)

¹ Tâche de temps de réaction simple ÷ tâche de go/no-go

² Tâche de temps de réaction simple - tâche de go/no-go

Un des objectifs de cette étude était de déterminer la généralité des troubles inhibiteurs dans la maladie d'Alzheimer et la démence fronto-temporale au moyen d'épreuves d'inhibition verbale et motrice. Les résultats obtenus sont en accord avec l'existence d'une spécificité des troubles d'inhibition dans ces deux pathologies, puisque des performances déficitaires ont été observées uniquement lors de la réalisation d'une épreuve d'inhibition verbale, l'épreuve de Stroop. Ce pattern de résultats s'accorde bien avec les propositions théoriques de nombreux auteurs qui considèrent que le fonctionnement inhibiteur renvoie en réalité à une série de processus distincts (e.g. Bjorklund & Harnishfeger, 1995 ; Dempster & Corkill, 1999a,b ; Nigg, 2000). Les résultats obtenus dans cette étude peuvent s'interpréter selon la distinction classique entre inhibition perceptive et motrice (e.g. Dempster et al., 1999a,b), avec une préservation sélective des processus d'inhibition motrice dans les deux pathologies. Cependant, la proposition de Houghton et Tipper (1994) apparaît de nouveau particulièrement intéressante pour interpréter les résultats obtenus dans cette étude. En effet, selon ces auteurs, la « force » des opérations cognitives ou des contenus qui doivent être supprimés détermine le degré de difficulté associé à leur suppression. L'épreuve de Go/No-go que nous avons utilisée se compose de 50% d'essais « No-go », ce qui pourrait avoir entraîné un renforcement assez faible de la réponse motrice aux essais « Go », et par conséquent la nécessité de relativement peu de ressources lors la mise en oeuvre du processus d'inhibition au moment de la présentation des essais « No-go ». Ces ressources de traitement auraient été suffisantes dans nos deux populations de patients que pour réaliser correctement la tâche. Dans ce contexte, il convient de signaler que la majorité des tâches d'inhibition altérées par ces pathologies nécessitent d'inhiber une information particulièrement saillante (comme dans l'épreuve de Hayling) ou un processus sur-appris et automatisé (comme dans l'épreuve de Stroop), ce qui nécessite de mettre en place des processus contrôlés d'inhibition cognitive, particulièrement coûteux en ressources attentionnelles.

Par ailleurs, nos deux groupes de patients présentent une altération de performance quantitative et qualitative semblable à l'épreuve de Stroop (pour des résultats similaires, voir Pachana et al., 1996 ; Perry & Hodges, 2000), et cela malgré la présence de déficits morphologiques et métaboliques cérébraux spécifiques à chaque pathologie. En effet, les patients avec démence fronto-temporale présentent un hypométabolisme prédominant au niveau des régions frontales médiales, ainsi qu'au

niveau du pôle temporal, tandis que la maladie d'Alzheimer a été associée à une diminution du métabolisme principalement au niveau des cortex associatifs pariéto-temporo-occipitaux (Frisoni et al., 1996b ; Salmon et al., 1994, 2003 ; Sjorgen et al., 2000). Dans ce contexte, leur performance similaire peut s'interpréter en termes d'un processus de déconnexion au sein d'un réseau cérébral largement distribué plutôt que selon des atteintes spécifiques de régions distinctes. En effet, la réalisation de l'épreuve de Stroop a été associée, chez des sujets sains, à un large réseau cérébral impliquant le gyrus cingulaire antérieur, les régions orbitofrontales droites (Bench et al., 1993 ; Larrue et al., 1994 ; Pardo et al., 1990), les régions frontales inférieures gauches (Bush et al., 1998 ; George et al., 1994 ; Taylor et al., 1997), ainsi que des régions temporales et pariétales (Bush et al., 1998 ; Taylor et al., 1997). Un processus de déconnexion amènera à un transfert moins efficace et/ou moins rapide de l'information entre ces différentes régions, et par conséquent entraînera une diminution de performance comparable quelque soit l'atteinte métabolique relative des différentes régions impliquées dans le réseau. Cette interprétation est soutenue par le fait que de nombreuses données, tant neuropsychologique, qu'électrophysiologique ou d'imagerie cérébrale ont amené certains auteurs à considérer la maladie d'Alzheimer comme un syndrome de déconnexion (pour des revues, voir Delbeuck, Van der Linden & Collette, 2003 ; Morris, 1994a,b). De plus, des regroupements de régions présentant des variations métaboliques similaires ont récemment été mis en évidence chez les patients avec démence frontotemporale, et il apparaît plausible qu'une déconnexion fonctionnelle entre ces regroupements sous-tende certains des symptômes cliniques de la maladie (Salmon et al., 2006).

Finalement, il convient de signaler que la désinhibition comportementale et l'impulsivité représentent les caractéristiques cliniques principales de la démence fronto-temporale (Cummings, 1993 ; Starkstein & Robinson, 1997). Cependant, les résultats de cette étude indiquent que les troubles d'inhibition observés en situation sociale ne s'accompagnent pas d'une altération des capacités d'inhibition cognitive (observée en situation de laboratoire) plus importante par rapport aux patients Alzheimer (qui ne présentent pas de tels troubles comportementaux). Ces données suggèrent que l'inhibition sociale/comportementale pourrait être relativement indépendante de l'inhibition cognitive. Cependant, des études complémentaires devront être réalisées afin d'évaluer formellement les relations existant entre ces deux classes de processus inhibiteurs.

Cette étude a mis en évidence que des déficits similaires d'inhibition verbale sont observés dans la maladie d'Alzheimer et la démence frontotemporale. Ces déficits ont été interprétés comme reflétant un transfert inefficace de l'information au sein du réseau cérébral sous-tendant la réalisation de cette tâche. Cette hypothèse de déconnexion comme responsable des déficits cognitifs présentés par les patients Alzheimer a été formellement éprouvée et est présentée dans les deux chapitres suivants. Par ailleurs, la question du substrat cérébral de la désinhibition comportementale des patients avec démence frontotemporale est brièvement abordée dans le Chapitre 7.

1.5. LES SUBSTRATS CÉRÉBRAUX DES TROUBLES D'INHIBITION COGNITIVE DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER⁹

Les travaux présentés dans les chapitres précédents sont clairement indicatifs de la présence d'un dysfonctionnement inhibiteur chez les patients Alzheimer, même si certains processus semblent épargnés par la maladie (par exemple, l'inhibition motrice). Cependant, les substrats neurobiologiques responsables de ces déficits restent sujets à controverse. En effet, il a longtemps été considéré que les déficits d'inhibition dépendaient d'une atteinte au niveau lobes frontaux (e.g. Burgess & Shallice, 1996b) et que par conséquent les patients Alzheimer présenteraient une altération à ce niveau. En effet, la présence d'une atteinte au niveau de la partie antérieure du cortex, indépendante de la sévérité de la démence ou de la durée de la maladie, a été rapportée chez un certain nombre de patients Alzheimer (e.g., Waldemar et al., 1994). Cependant, un certain nombre d'auteurs considèrent que le fonctionnement exécutif (et par conséquent les processus inhibiteurs) nécessitent l'intégration d'informations provenant de différentes régions cérébrales, tant antérieures que postérieures (Collette & Van der Linden, 2002b ; Fuster, 1993 ; Weinberger, 1993). Dans cette perspective, l'existence d'une déconnexion entre différentes régions associatives dans la maladie d'Alzheimer (Azari et al., 1992 ; Leuchter et al., 1992) entraînera un transfert moins efficace de l'information, qui pourrait expliquer les difficultés des patients Alzheimer lors de la réalisation de tâches exécutives nécessitant le traitement rapide et simultané de différents types d'information (Morris, 1996).

Dans ce contexte, nous avons tenté de déterminer si les troubles d'inhibition présentés par les patients Alzheimer proviennent d'un hypométabolisme frontal ou s'expliquent par un transfert inefficace de l'information au sein d'un large réseau cérébral antéropostérieur. Par conséquent, nous avons comparé les capacités d'inhibition de patients présentant soit un hypométabolisme cérébral limité aux régions cérébrales postérieures soit une diminution du métabolisme cérébral touchant à la fois les régions antérieures et postérieures. En effet, la présence de meilleures capacités d'inhibition chez les patients présentant un hypométabolisme limité aux régions postérieures soutiendrait l'hypothèse de l'implication principale des régions frontales dans la mise en œuvre de ce type de processus. Au contraire, l'existence de performances similaires, que les patients présentent ou non un hypométabolisme frontal surajouté, impliquerait que les processus d'inhibition dépendent en réalité du fonctionnement intégré d'un réseau incluant des régions cérébrales antérieures et postérieures.

Le fonctionnement inhibiteur a été évalué au moyen de 5 tâches, trois d'entre elles mettant en jeu uniquement des processus exécutifs d'inhibition (l'épreuve de Go/No-Go, le test de Stroop, l'épreuve de Hayling), et les deux autres impliquant, outre des capacités d'inhibition, d'autres processus exécutifs variés. Une série d'épreuves non-exécutives (empan, alerte, dénomination et discrimination visuelle) ont également été administrées afin de déterminer l'influence des capacités non-exécutives sur le fonctionnement inhibiteur.

L'ensemble des patients Alzheimer ayant participé à cette étude a été soumis à un examen de la consommation glucidique au repos (18FDG). Afin de distinguer les patients présentant un hypométabolisme circonscrit aux régions cérébrales postérieures de ceux présentant une diminution du métabolisme à la fois dans les régions cérébrales antérieures et postérieures, la distribution métabolique de chaque patient a été comparée au métabolisme cérébral d'un groupe de sujets âgés sains. Cette comparaison a permis de déterminer, de façon individuelle, les régions cérébrales

⁹ Cette étude a été publiée sous la référence: Collette F., Van der Linden M., Delrue G., Salmon E. (2002c). Frontal hypometabolism does not explain inhibitory dysfunction in Alzheimer's disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 16 (4), 228-238.

présentant une diminution significative du métabolisme glucidique. Sur base de ces cartes statistiques, l'importance de l'hypométabolisme frontal a été déterminée en sommant, chez chaque patient, le nombre de voxels situés dans ces régions et présentant des valeurs métaboliques significativement inférieures à celles du groupe de sujets de contrôle. Sur cette base, le groupe de patients présentant uniquement un hypométabolisme postérieur (POST AD) correspond aux 10 patients montrant l'hypométabolisme le moins marqué au niveau des régions frontales tandis que le groupe de patients présentant un hypométabolisme cérébral à la fois dans les régions postérieures et antérieures (POST/ANT AD) correspond aux 10 patients montrant l'hypométabolisme cérébral le plus important dans les régions frontales. Ces vingt patients représentent les extrêmes de la distribution métabolique au sein des régions cérébrales antérieures, mais présentent toutefois un degré de démence équivalent (évalué au moyen du MMSE). Ces deux groupes ne se distinguent pas non plus quant à leur âge, leur niveau socio-culturel et le degré de fonctionnement cognitif général, évalué au moyen de l'échelle de démence de Mattis (Mattis, 1973). Afin de vérifier que ces deux groupes diffèrent bien quant à l'atteinte des régions frontales, leur distribution métabolique a été directement contrastée au moyen de la SPM (Figure 7). Comme attendu, les patients Alzheimer du groupe POST/ANT présentent un hypométabolisme plus marqué au niveau des régions frontales, et plus particulièrement au niveau de la région cingulaire antérieure (BA 24/32) et du gyrus frontal supérieur gauche (BA 9/10).

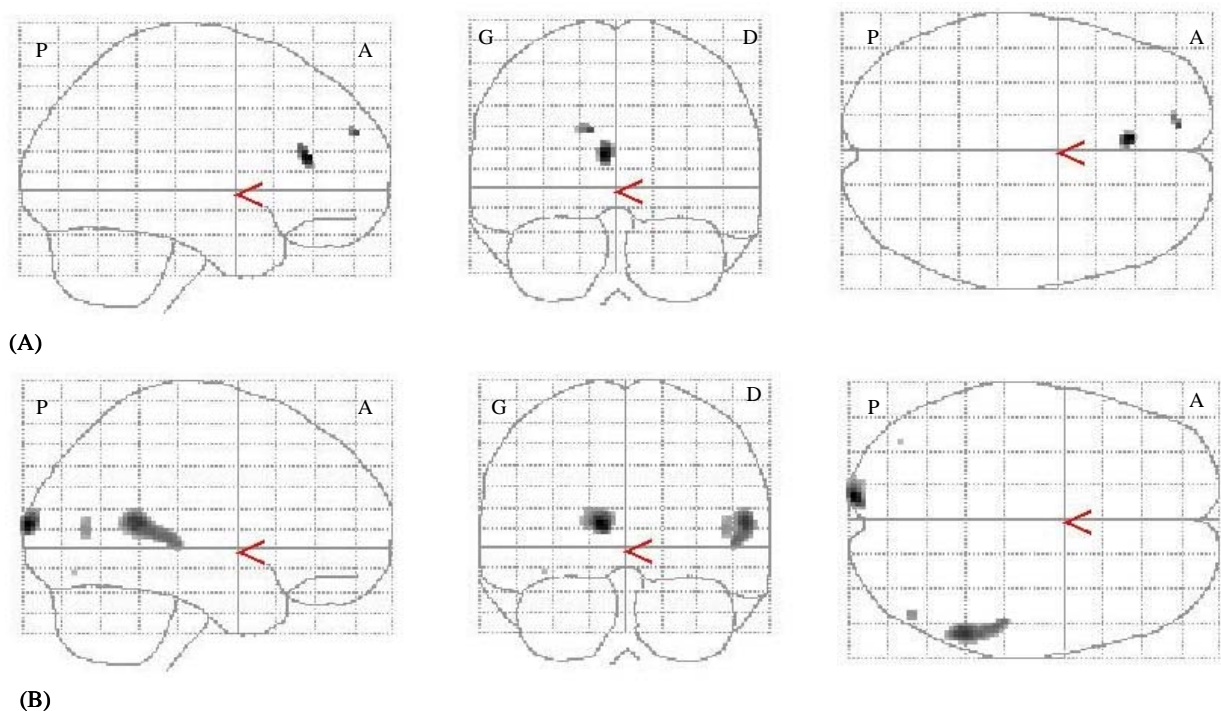


Figure 7. Carte paramétrique statistique ($p < 0.01$) représentant la comparaison des groupes de patients Alzheimer POST et POST/ANT. (A) Comparaison des patients POST/ANT aux patients POST, la région la plus inférieure et postérieure représentant le gyrus cingulaire antérieur ; (B) Comparaison des patients POST aux patients POST/ANT; la région la plus postérieure et latéralisée à gauche représentant le gyrus occipital moyen gauche. G : gauche; D : droit; P : postérieur; A : antérieur.

Les performances cognitives des deux groupes de patients et des sujets de contrôle sont présentées dans les Tables 8 et 9. Les patients Alzheimer présentent des performances déficitaires aux différentes tâches exécutives : nombre d'erreurs plus élevé à l'épreuve de Go/No-go, effet d'interférence plus important au Stroop, score d'erreurs plus élevé à l'épreuve de Hayling, moins d'exemplaires fournis aux épreuves de fluence phonémique et sémantique et moins d'items cibles correctement identifiés à l'épreuve d'attention sélective. De façon particulièrement intéressante, lorsque la performance des deux groupes de patients (POST et POST/ANT) est directement contrastée,

aucune différence significative n'est observée à l'ensemble de ces tâches, ni aux épreuves évaluant des processus non-exécutifs.

Tableau 8. Performance moyenne (déviation standard) des patients Alzheimer présentant un hypométabolisme postérieur (POST AD), des patients présentant un hypométabolisme postérieur et antérieur (POST/ANT AD) et des sujets âgés de contrôle (SA) aux tâches d'inhibition.

	POST AD	POST/ANT AD	SA
<i>Epreuve de Go/No-go</i>	<i>N=10</i>	<i>N=10</i>	<i>N=20</i>
Temps de réponse	506.30 (118.49)	499.45 (78.06)	468.55 (71.10)
Réponses correctes	18.10 (2.07)	18.20 (1.99)	19.60 (0.60)
<i>Epreuve de Stroop</i>	<i>N=7</i>	<i>N=7</i>	<i>N=20</i>
Indice d'interférence	0.48 (0.14)	0.50 (0.19)	0.29 (0.07)
<i>Epreuve de Hayling</i>	<i>N=8</i>	<i>N=7</i>	<i>N=20</i>
Temps de réponse (B-A)	98.12 (96.94)	84.57 (47.56)	71.20 (37.42)
Score de proximité sémantique	12.62 (8.65)	15.86 (9.67)	8.75 (2.34)
<i>Epreuve de D2</i>	<i>N=7</i>	<i>N=6</i>	<i>N=20</i>
GZ-F	194.71 (63.56)	226.67 (134.41)	318.80 (68.47)
<i>Fluences verbales</i>	<i>N=9</i>	<i>N=10</i>	<i>N=20</i>
Phonémique	11.44 (3.91)	12.30 (8.31)	22.10 (6.87)
Sémantique	11 (5.12)	15.30 (4.94)	26.70 (8.32)

Tableau 9. Performance moyenne (déviation standard) des patients Alzheimer présentant un hypométabolisme postérieur (POST AD), des patients présentant un hypométabolisme postérieur et antérieur (POST/ANT AD) et des sujets âgés de contrôle (SA) aux épreuves non-exécutives.

	POST AD	POST/ANT AD	SA
<i>Empan verbal</i>	<i>N=10</i>	<i>N=10</i>	<i>N=20</i>
	4.80 (1.03)	4.80 (0.63)	5.55 (0.76)
<i>Empan visuel</i>	<i>N=10</i>	<i>N=10</i>	<i>N=20</i>
	5.10 (0.99)	5 (1.05)	6.85 (1.18)
<i>Alerte phasique</i>	<i>N=10</i>	<i>N=10</i>	<i>N=20</i>
Avec signal avertisseur	359 (84)	404 (144)	306 (55)
Sans signal avertisseur	348 (61)	430 (114)	311 (62)
<i>Epreuve de dénomination</i>	<i>N=10</i>	<i>N=10</i>	<i>N=20</i>
	33.60 (2.59)	32.90 (3.98)	35.45 (0.89)
<i>Discrimination visuelle</i>	<i>N=10</i>	<i>N=9</i>	<i>N=10</i>
Longueur	25.10 (1.85)	26.30 (1.34)	27.40 (1.53)
Taille	27.10 (1.66)	27 (1.88)	28.20 (1.20)
Position	33.40 (4.17)	34 (2.82)	36.05 (3.35)
Total	85.60 (4.60)	87.44 (3.13)	91.65 (4.13)

De nouveau, ces résultats confirment la présence de difficultés d'inhibition dans la maladie d'Alzheimer. De plus, nous avons montré que les déficits d'inhibition de ces patients ne sont pas accentués par la présence d'un hypométabolisme frontal surajouté à l'atteinte classique des régions postérieures. Par conséquent, ces déficits ne peuvent pas être attribués au dysfonctionnement frontal (tel qu'indexé par une diminution du métabolisme glucidique) observé chez une partie de nos patients (pour une interprétation similaire au moyen de corrélations cognitivo-métaboliques, voir Kessler, Mielke, Grond, Herholz & Weiss et al., 2000), et semblent plutôt provenir de déficits au sein d'un large réseau cérébral antéro-postérieur. Dans cette perspective, deux interprétations peuvent être proposées afin de rendre compte des déficits inhibiteurs présentés par ces patients. Tout d'abord, tant les foyers hypométaboliques antérieurs que postérieurs pourraient être responsables des déficits observés. Dans ce cas, des capacités inhibitrices plus faibles auraient dû être observées dans le groupe de patients présentant la probabilité la plus élevée de foyers hypométaboliques multiples, c'est à dire le groupe POST/ANT. La présence de capacités d'inhibition semblables dans les deux groupes de patients amène à favoriser une seconde interprétation, celle d'une déconnexion partielle entre les régions corticales antérieures et postérieures, entraînant un transfert moins efficace de l'information

entre ces régions. Cependant, différentes propositions alternatives pourraient également être proposées afin de rendre compte de ces résultats. Ainsi, un déficit plus important au niveau des processus non-exécutifs dans un de nos deux groupes de patients pourrait avoir des répercussions différentes sur leur fonctionnement exécutif. Cependant, la présence d'une performance similaire dans les deux groupes aux tâches non-exécutives (Tableau 9) permet de rejeter cette hypothèse. De même, l'importance de la détérioration cognitive globale pourrait avoir influencé la performance de nos sujets. En effet, plusieurs études semblent indiquer que la sévérité de la maladie se répercute sur l'importance des troubles exécutifs (Johnson, Head, Kim, Starr & Cotman, 1999 ; Mann, Mohr, Gearing & Chase, 1992). De nouveau, cette interprétation ne permet pas de rendre compte des données obtenues puisque aucune différence significative n'est mise en évidence, ni au MMSE ni à l'échelle de Mattis, entre nos deux groupes de patients.

Ainsi, les résultats de cette étude amènent à attribuer les troubles d'inhibition associés à la maladie d'Alzheimer non pas à un dysfonctionnement frontal mais à un transfert moins efficace de l'information entre régions cérébrales antérieures et postérieures. Des arguments en faveur de cette hypothèse proviennent d'études d'activation cognitive dans les domaines perceptifs et mnésiques, qui ont montré une modification des interactions fonctionnelles entre régions cérébrales antérieures et postérieures dans la maladie d'Alzheimer, par rapport au vieillissement normal, lors de la réalisation de diverses tâches cognitives (Grady, Furey, Pietrini, Horwitz & Rapoport, 2001 ; Horwitz et al., 1995). Par ailleurs, il existe également tout une série d'arguments neuropathologiques, électrophysiologiques, neuropsychologiques et d'imagerie cérébrale fonctionnelle qui amènent à considérer la maladie d'Alzheimer comme un syndrome de déconnexion. Ces arguments seront brièvement présentés dans le chapitre suivant.

1.6. LA MALADIE D'ALZHEIMER EN TANT QUE SYNDROME DE DÉCONNEXION¹⁰

Initialement, le terme de déconnexion a été utilisé dans un cadre neuroanatomique pour qualifier les conséquences d'une pathologie touchant à l'intégrité des connexions cérébrales extrinsèques, c'est-à-dire les connexions cortico-corticales ou cortico-sous-corticales constituant la substance blanche. Toutefois, l'utilisation de ce terme s'est généralisée et s'applique actuellement à toute pathologie dans laquelle le problème fondamental réside dans l'intégration défectueuse de l'activité de plusieurs régions cérébrales, l'atteinte spécifique à ces régions n'étant que secondaire au déficit d'intégration. Une interprétation en termes de déconnexion a été proposée pour rendre compte des déficits cognitifs présentés par les patients Alzheimer (voir par exemple, Morris, 1996 ; Morrison et al., 1986). Selon cette hypothèse, la maladie d'Alzheimer ne serait pas la conséquence d'une atteinte pathophysiologique dans un ou plusieurs systèmes neuronaux mais plutôt la conséquence d'un déficit de la connectivité effective¹¹ entre ces régions, suggérant des interactions anormales entre les systèmes neuronaux. Des arguments amenant à considérer la maladie d'Alzheimer en tant que syndrome de déconnexion proviennent des domaines de la neuropathologie, de l'électrophysiologie, de l'imagerie cérébrale et, dans une moindre mesure, de la neuropsychologie. Ces différents arguments seront présentés dans la suite du chapitre.

1.6.1. DONNÉES ISSUES DE LA NEUROPATHOLOGIE

Deux marqueurs neuropathologiques principaux caractérisent la maladie d'Alzheimer : les dégénérescences neurofibrillaires et les plaques neuritiques. Ces marqueurs (et plus particulièrement les dégénérescences neurofibrillaires) sont principalement présents dans les aires cérébrales donnant naissance aux longues fibres cortico-corticales reliant les différentes aires cérébrales (voir par exemple, Damasio, Van Hoesen, & Hyman, 1990 ; Gomez-Isla & Hyman, 1997 ; Pearson, Esiri, Hiorns, Wilcox, & Powell, 1985 ; Van Hoesen, 1990). En effet, des études neuropathologiques (Pearson et al., 1985) révèlent que les dégénérescences neurofibrillaires se retrouvent de manière prédominante dans les cortex associatifs (des lobes temporaux, pariétaux et frontaux). Plus spécifiquement, elles sont observées au niveau des grands neurones pyramidaux localisés dans les couches III et V de ces régions, qui permettent les connexions cortico-corticales entre et au sein des hémisphères cérébraux. Dans une revue de la littérature, De Lacoste et White (1993) concluent également que la distribution des plaques séniles semble affecter les terminaisons des connexions cortico-corticales.

La distribution des marqueurs neuropathologiques dans la maladie d'Alzheimer semble donc se caractériser par la présence de dégénérescences neurofibrillaires dans le corps des cellules qui donnent naissance aux fibres cortico-corticales, tandis que les plaques neuritiques sont observées aux terminaisons de ces fibres et dans leurs branches collatérales. Dans ce contexte, la maladie d'Alzheimer peut être considérée comme un syndrome de déconnexion corticale, caractérisé par la perte des connexions afférentes et efférentes des aires corticales liée à la mort des neurones pyramidaux (Morrison et al., 1986).

¹⁰ La majorité des éléments de cette revue de question ont été publiés sous la référence: Delbeuck X., Van der Linden M., Collette F. (2003). Alzheimer's disease as a disconnection syndrome. *Neuropsychological Review*, 13, 79-92.

¹¹ La connectivité effective estime l'influence qu'une population neuronale exerce sur une autre, ou sur la relation entre plusieurs autres populations neuronales (Friston, 1994 ; Friston et al., 1997),

Par ailleurs, certains auteurs (par exemple, Arriagada, Growdon, Hedley-White, & Hyman, 1992) proposent une vulnérabilité hiérarchique des aires cérébrales dans la maladie d'Alzheimer. En effet, les aires les plus sévèrement affectées par les dégénérescences neurofibrillaires seraient le cortex entorhinal, l'aire CA1/subiculum de l'hippocampe et l'amygdale, suivies par les cortex d'association et enfin les aires sensorielles qui seraient les moins affectées. Ce pattern de vulnérabilité suggère que la maladie d'Alzheimer émerge par étapes, le long des connexions cortico-corticales. De plus, Bartzokis (2004) a mis en évidence une dégradation de la myéline chez ces patients qui perturberait également la synchronisation du fonctionnement cérébral. De son côté, Arendt (2001, 2005) souligne l'importance des connexions cérébrales dans la MA, en postulant la présence d'une perturbation des mécanismes régulant les modifications des connexions synaptiques, lesquels jouent un rôle très important dans le fonctionnement cognitif de haut niveau en perturbant la capacité du cerveau à modifier sa propre organisation structurale en fonction des situations. Dans l'ensemble, ces données mettent en évidence que la dégénérescence dans la MA n'est pas globale (voir aussi Uylings & de Brabander, 2002) mais serait plutôt spécifique aux aires reliées par les connexions cortico-corticales. Cette sélectivité des atteintes amènerait à des phénomènes de déconnexion entre différents réseaux neuronaux.

1.6.2. DONNÉES ISSUES DE L'ÉLECTROPHYSIOLOGIE

Quelques travaux d'électrophysiologie ont mis en évidence des perturbations de la connectivité cérébrale aussi bien entre les aires antérieures et postérieures du cerveau qu'entre les hémisphères cérébraux. Ainsi, une série d'études a exploré l'intégrité des connexions cérébrales en utilisant le paradigme de cohérence électroencéphalographique. La cohérence est une mesure quantitative qui détermine le degré de connectivité fonctionnelle entre deux ou plusieurs aires cérébrales. Elle s'exprime par la synchronisation ou le couplage de deux électrodes dans une bande de fréquence donnée. Ainsi par exemple, Leuchter et al. (1992) ont montré une diminution systématique de la cohérence entre des aires reliées par les fibres cortico-corticales traversant la scissure de Rolando chez des patients Alzheimer. De plus, une diminution de la cohérence EEG a également été constatée entre des régions homologues des deux hémisphères cérébraux, suggérant une perte de connectivité interhémisphérique dans la maladie d'Alzheimer (Locatelli, Cursi, Liberati, Franceschi & Comi, 1998 ; Wada, Nanbu, Koshino, Yamaguchi, & Hashimoto, 1998). Ces perturbations de la cohérence électroencéphalographique ont par ailleurs été mises en relation avec les performances cognitives des patients (Dunkin, Osato, & Leuchter, 1995 ; Jelic et al., 1996 ; Le Roch, Rancurel, Poitrenaud & Sebban, 1993). De plus, d'autres recherches ont montré que des perturbations de la cohérence EEG pouvaient être constatées lors de la réalisation d'épreuves cognitives dans la MA (notamment lors de la réalisation d'une épreuve de mémoire de travail ; Pijnenburg et al., 2004).

Enfin, parallèlement à l'utilisation de l'EEG, la magnétoencéphalographie (MEG)¹² a également confirmé la présence d'une perte de cohérence dans la maladie d'Alzheimer. Une diminution des valeurs de cohérence MEG, au sein de toutes les fréquences analysées, a été observée par Berendse, Verbundt, Scheltens, van Dijk, et Jonkman (2000) chez des patients Alzheimer par rapport à des participants de contrôle. Toutefois, cette perte de cohérence relative était plus importante pour les mesures de cohérence des régions fronto-pariétales (rappelant les résultats en EEG de Leuchter et al., 1992). Plus récemment, Stam et al. (2006) ont montré une diminution de la synchronisation chez des patients présentant une démence d'Alzheimer, par comparaison à des participants de contrôle, notamment entre des régions frontales et temporales ainsi qu'entre ces mêmes régions frontales et les régions pariétales. De plus, une diminution de la synchronisation interhémisphérique a été constatée entre les régions temporales. Cette diminution de la synchronisation interhémisphérique était corrélée,

¹² Technique non invasive qui permet de mesurer les champs magnétiques générés par l'activité électrique du cerveau. Son avantage sur l'EEG réside dans sa capacité à localiser avec précision dans le volume cérébral les sources d'activité.

chez les patients, avec les performances à une échelle globale de fonctionnement cognitif, le MMSE (« Mini Mental State Exam », Folstein, Folstein, & McHugh, 1975).

1.6.3. DONNÉES ISSUES DE L'IMAGERIE CÉRÉBRALE

Le corps calleux étant la principale commissure reliant les deux hémisphères, son exploration est d'un grand intérêt pour l'étude de la connectivité dans la maladie d'Alzheimer, et plus particulièrement la connectivité interhémisphérique. Dans le cadre des études de volumétrie du corps calleux, diverses recherches en IRM ont mis en évidence la présence d'une réduction de la taille du corps calleux chez ces patients. Cette réduction a été observée pour des mesures de l'aire calleuse totale (Hensel et al., 2002), mais, selon les études, elle a également été trouvée de façon prédominante soit dans la partie postérieure (Teipel et al., 1999 ; Teipel et al., 2003 ; Yamauchi et al., 1993), soit dans la partie antérieure (Bieganski et al., 1994 ; Black et al., 2000 ; Janowsky, Kaye & Carper, 1996) ou encore tant dans la partie antérieure que postérieure (Hampel et al., 1998 ; Teipel et al., 1998 ; Teipel et al., 2002).

De plus, des associations entre l'atrophie du corps calleux et des changements au niveau cortical ont également été observées. Ainsi, Pantel et al. (1999) ont constaté que, chez les patients Alzheimer, la taille de la partie rostrale du tronc du corps calleux était corrélée avec le volume du lobe frontal, la taille du tronc avec le volume du lobe temporal et la taille du splénium avec le volume du lobe pariétal. Ce pattern de corrélations n'était, en revanche, pas observé chez les participants de contrôle. Black et al. (2000) ont noté une association entre les parties du tronc et de l'isthme du corps calleux d'une part et le volume du lobe temporal supérieur d'autre part. Des relations entre des mesures spécifiques du fonctionnement cognitif et la taille du corps calleux ont également été mises en évidence dans la maladie d'Alzheimer (Dorion et al., 2002 ; Meguro et al., 2003).

Des modifications structurelles au sein du corps calleux de patients Alzheimer ont également été mises en évidence au moyen de l'imagerie de diffusion, laquelle permet d'examiner l'organisation de la substance blanche en observant la diffusion de l'eau dans les tissus cérébraux. (Hanyu et al., 1999 ; Naggara et al., 2006 ; Rose et al., 2000 ; Takahashi et al., 2002). En particulier, Rose et al. (2000) ont montré que les patients Alzheimer présentaient une diminution significative des fibres d'association de substance blanche au niveau du splénium du corps calleux mais également du faisceau longitudinal supérieur (reliant les aires fronto-occipito-temporales) et du cingulum gauche (faisceau traversant les circonvolutions cingulaires et parahippocampiques) (pour des résultats globalement similaires voir également Bozzali et al., 2002 ; Takahashi et al., 2002).

Des études en TEP ont fourni des arguments supplémentaires en faveur de l'hypothèse de déconnexion dans la maladie d'Alzheimer en observant notamment les associations fonctionnelles entre différentes régions cérébrales en situation de repos (le sujet ne devant réaliser aucune tâche cognitive). Ainsi, Horwitz, Grady, Sclageter, Duara, et Rapoport (1987) ont observé une réduction du nombre de corrélations fonctionnelles entre les régions frontales et pariétales chez ces patients par rapport à des sujets de contrôle, ainsi qu'une perte partielle de corrélations entre des régions homologues droites-gauches. Ces résultats ont été confirmés ultérieurement par Azari et al. (1992). Finalement, Mosconi et al. (2004) ont récemment constaté une altération des interactions entre le cortex entorhinal structure avec plusieurs régions corticales et limbiques.

Les résultats de certaines études d'activation en TEP ont également été analysés en terme de connectivité fonctionnelle et ont suggéré l'existence de modifications de cette connectivité durant la réalisation de tâches cognitives chez des patients Alzheimer. Ainsi, Grady, Furey, Pietrini, Horwitz, et Rapoport (2001) ont mesuré l'activité cérébrale de patients durant la réalisation d'une tâche de mémoire de visages non familiers. Ces auteurs ont observé une diminution des interactions fonctionnelles entre le cortex préfrontal droit et, d'une part, l'hippocampe droit et, d'autre part, les cortex visuels, suggérant ainsi un processus de déconnexion antéro-postérieur. Ces résultats suggèrent que les troubles de mémoire, observés de manière précoce dans la maladie d'Alzheimer, reposent au

moins en partie sur une réduction de l'activité intégrée au sein d'un réseau de régions cérébrales largement distribué. Outre la mémoire, d'autres capacités cognitives ont également fait l'objet d'études en activation. Par exemple, Drzezga et al. (2005) ont récemment observé les changements des valeurs métaboliques régionales cérébrales de consommation de glucose durant la réalisation d'une tâche de navigation visuelle (navigation au sein d'un environnement de réalité virtuelle en 3D), ne nécessitant la prise en compte d'aucun indice auditif. Chez les participants de contrôle, une inhibition intermodale était observée durant la navigation, à savoir une désactivation marquée des aires corticales auditives de manière bilatérale en raison de la nature exclusivement visuelle de l'épreuve. En revanche, les patients Alzheimer ne manifestaient absolument aucune désactivation de ces aires, témoignant d'une absence d'inhibition intermodale. Ces résultats indiquent donc une altération des capacités d'inhibition corticale dans cette maladie, et plus généralement une perturbation des interactions entre différents systèmes neuronaux.

1.6.4. DONNÉES ISSUES DE LA NEUROPSYCHOLOGIE

A ce jour, peu d'études neuropsychologiques ont cherché à évaluer, de façon explicite, la présence de difficultés cognitives dans la maladie d'Alzheimer en relation avec un éventuel processus de déconnexion. Ces travaux se regroupent en deux approches, consistant en (1) la recherche de symptômes cognitifs évocateurs d'une perturbation des relations entre les hémisphères cérébraux (Lakmache, Lassonde, Gauthier, Frigon & Lepore, 1998 ; Reuter-Lorenz & Mikels, 2005) et (2) l'exploration des capacités d'intégration d'informations (« binding ») selon que ces informations dépendent d'aires cérébrales proches ou distantes (Festa et al., 2005).

Lakmache et al. (1998) furent les premiers à explorer explicitement les perturbations du transfert interhémisphérique dans la maladie d'Alzheimer. Leur procédure expérimentale visait à évaluer le traitement de l'information par chaque hémisphère séparément (condition intrahémisphérique) ou par l'activation combinée des deux hémisphères via le corps calleux (condition interhémisphérique). Différentes épreuves explorant les différentes parties du corps calleux ont été administrées : des épreuves motrices de coordination manuelle, des épreuves somesthésiques de gnosie visuelle et de reconnaissance tactile, des épreuves de détection et de discrimination visuelle. Dans l'ensemble, les résultats obtenus suggèrent la présence de déficits interhémisphériques chez les patients. En effet, ces derniers présentent des performances déficitaires lorsqu'une co-activation des hémisphères s'avère nécessaire (conditions interhémisphériques), alors que leurs performances dans les situations intrahémisphériques correspondantes sont globalement préservées. Plus récemment, Reuter-Lorenz et Mikels (2005) ont tenté de répliquer les résultats obtenus par Lakmache et al. (1998) et ont ré-évalué les capacités de transfert interhémisphérique au niveau de la partie postérieure du corps calleux au moyen de différentes épreuves visuelles qui avaient pour avantage d'éviter certains effets plafond observé dans l'étude de Lakmache. Cette fois, les patients Alzheimer présentent un pattern de performance superposable à celui des participants de contrôle et montrent, comme ces derniers, un avantage de la condition interhémisphérique. En conséquence, ces données ne permettent pas de mettre en évidence chez les patients Alzheimer de difficultés indicatives d'une perturbation des interactions entre les hémisphères, à tout le moins au niveau de la partie postérieure du corps calleux.

Récemment, Festa et al. (2005) ont exploré les processus d'intégration ou de « binding » de différentes caractéristiques perceptives, c'est-à-dire les processus de combinaison de différentes caractéristiques permettant de construire une perception unifiée d'un objet. En effet, les différentes caractéristiques visuelles des objets seraient traitées par deux voies différentes : la voie dorsale analyserait des caractéristiques telles que le mouvement ou la luminance alors que la voie ventrale traiterait d'autres caractéristiques telles que la forme ou la couleur. L'objectif de l'étude de Festa et al. était d'observer, chez des patients Alzheimer, les capacités d'intégration pour des caractéristiques perceptives analysées par une même voie visuelle ou par des voies différentes. La comparaison de la performance dans ces deux conditions permet en effet d'examiner si les patients présentent

effectivement une perte de connectivité fonctionnelle entre régions cérébrales distinctes. Les résultats obtenus suggèrent que les patients Alzheimer peuvent réaliser une intégration de caractéristiques visuelles distinctes (par exemple, entre le mouvement et la luminance) à condition toutefois que cette intégration ne demande pas d'interactions fonctionnelles entre des régions corticales distinctes. En revanche, lorsque les caractéristiques sont traitées par des voies visuelles différentes, une perturbation des processus d'intégration est observée.

1.6.5. CONCLUSION

De nombreuses données provenant de domaines différents sont consistantes avec la présence de modifications affectant la connectivité cérébrale dans la maladie d'Alzheimer. En effet, il apparaît que les signes neuropathologiques de cette maladie ne se distribuent pas de manière homogène dans le cerveau : ces signes sont plus abondants dans les régions corticales d'association et sont observés, au sein de ces régions, à des endroits stratégiques pour la communication de ces aires avec les autres aires cérébrales (c'est-à-dire à l'origine et aux terminaisons des fibres de substance blanche servant à cette communication). Des indices de déconnexion ont pu être obtenus *in vivo*, via l'utilisation de diverses techniques (cohérence EEG, IRM, TEP, IRMf), et quelques données neuropsychologiques attestent de l'existence d'un transfert moins efficace de l'information, tant au niveau inter- qu'intra-hémisphérique. Ce processus de déconnexion semble à même de rendre compte d'une grande partie de la symptomatologie cognitive de la maladie d'Alzheimer. En effet, Arendt (2001, 2005) a postulé la présence, chez ces patients, d'une perturbation des mécanismes régulant les modifications des connexions synaptiques, lesquels jouent un rôle très important dans le fonctionnement cognitif de haut niveau. Selon la conception d'Arendt, l'organisation cérébrale est basée sur la combinaison de connexions flexibles et rigides. Les connexions rigides assurent la stabilité des principales caractéristiques du fonctionnement cérébral alors que les connexions flexibles permettent un certain degré de plasticité du cerveau et sont retrouvées dans les régions cérébrales impliquées dans les fonctions cognitives de haut niveau (comme l'hippocampe ou les aires d'association corticales). Pour Arendt, la maladie d'Alzheimer perturberait ces connexions flexibles et en conséquence, la capacité du cerveau à modifier sa propre organisation structurale en fonction des situations. La perte de ces connexions flexibles entraînerait donc des difficultés particulières dans des situations pour lesquelles aucune réponse standardisée n'est accessible de façon automatique, et pourrait donc expliquer les troubles exécutifs (et particulièrement d'inhibition) des patients, tels que mis en évidence dans les chapitres précédents.

1.7. TROUBLES D'INHIBITION COMPORTEMENTALE DANS LA DÉMENCE FRONTO-TEMPORALE ¹³

La démence fronto-temporale se caractérise principalement par des changements précoces au niveau des conduites émotionnelles et sociales (McKhann et al., 2001). Des études de neuroimagerie structurale et fonctionnelle ont montré une altération prédominante au niveau des régions frontales, et plus particulièrement de la partie ventro-médiale du cortex préfrontal (Salmon et al., 2003), tandis que la progression de la maladie s'accompagne essentiellement d'une diminution de l'activité métabolique dans la région orbito-frontale (Grimmer, Diehl, Drzezga, Forstl, & Kurz, 2004). Cette région a été associée au traitement de l'information émotionnelle et à l'adaptation du comportement en fonction des règles sociales (Angrilli, Palomba, Cantagallo, Maietti & Stegagno, 1999; Cummings, 1993; Manes et al., 2002; Nakano et al., 2006; Rankin et al., 2004; Sarazin et al., 2003; Sarazin et al., 1998).

A ce jour, peu d'études se sont intéressées aux corrélats cérébraux des manifestations comportementales cliniques de la démence fronto-temporale. Ces manifestations se caractérisent principalement par une *désinhibition* (c'est à dire la production de commentaires ou comportements socialement inadaptés) et une *apathie* (manque d'initiative et d'intérêt, émoussement émotionnel). Par conséquent, l'objectif de cette étude était d'explorer les relations existant entre certaines mesures comportementales et la consommation glucidique au repos (examen 18FDG) de patients avec démence frontotemporale. Les mesures cliniques suivantes ont été utilisées : sévérité de la démence, évaluée au moyen de la Clinical Dementia Rating (CDR) scale (Hughes, Berg, Danziger, Coben & Martin, 1982), importance de l'apathie et la désinhibition, évaluées au moyen de l'inventaire neuropsychiatrique (NPI ; Cummings et al., 1994). Dans cette présentation, nous nous centrerons principalement sur les résultats concernant la mesure de désinhibition. Cette mesure nous intéressait tout particulièrement puisque nous avons précédemment montré que des patients avec démence frontotemporale ne se distinguent pas des patients Alzheimer quant à leurs capacités d'inhibition cognitive (Section 1.4), alors qu'il est clairement établi que, contrairement à la démence frontotemporale, la désinhibition comportementale ne constitue pas une caractéristique clinique clé de la maladie d'Alzheimer (Benoit et al., 1999; Lyketsos & Olin, 2002; Mega, Cummings, Fiorello & Gornbein, 1996). Les scores comportementaux des patients avec démence frontotemporale sont présentés dans le Tableau 10. Le métabolisme glucidique au repos des patients a été comparé à celui de sujets âgés appariés. De plus, des analyses de corrélation ont été réalisées, chez les patients uniquement, entre leur métabolisme cérébral régional et les différentes mesures cliniques. Les résultats obtenus sont présentés dans le Tableau 11 et la Figure 8.

Tableau 10. Scores à l'inventaire neuropsychiatrique pour les 41 patients présentant la variante frontale de la démence frontotemporale.

Apa	Dés	Cma	Agi	Dys	Irr	Anx	Dél	Eup	Hal
5.4 (4.7)	1.6 (2.8)	2.1 (3.4)	2.0 (3.0)	2.1 (3.3)	1.9 (3.0)	1.8 (3.2)	0.5 (1.5)	0.7 (2.2)	0.2 (0.7)

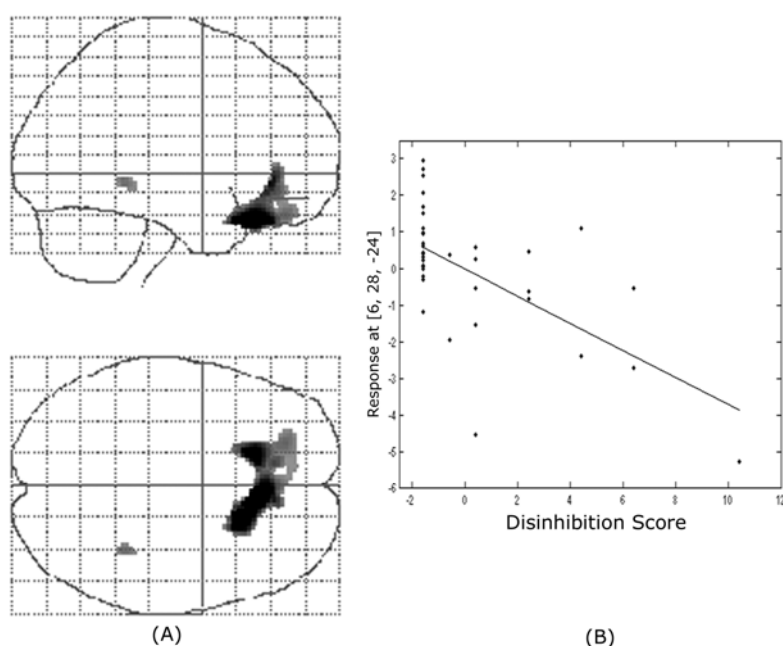
Sous-échelles d'Apathie (Apa), de Désinhibition (Dés), de Comportement moteur aberrant (Cma), d'Agitation (Agi), de Dysphorie (Dys), d'Irritabilité (Irr), d'Anxiété (Anx), de Délusion (Dél), d'Euphorie (Eup), d'Hallucination (Hal). Les scores sont exprimés en moyenne (déviations standard).

¹³ Ce chapitre est issu d'un article publié sous la référence: Péters F., Perani D., Herholz K., Holthoff V., Beuthien-Baumann, B., Sorbi S., Puppi A., Degueldre C., Lemaire C., Collette F., Salmon E. (2006). Orbitofrontal dysfunction related to both apathy and disinhibition in fronto-temporal dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 21, 373-379.

Tableau 11. Hypométabolisme chez les patients avec démence frontotemporale

	Structure cérébrale	Hémi-sphère	Coordonnées			Z-score	Etendue des voxels
			x	y	z		
Analyse en conjonction	<i>Cortex frontal médial</i>						
	Cingulaire antérieur	L	-12	42	14	3.76	1656
	Gyrus frontopolaire supérieur	L	-16	64	20	2.74	
		R	12	60	26	2.89	
	Gyrus frontal supérieur	L	-32	40	32	2.48	
		R	24	42	38	3.14	
	<i>Cortex frontal latéral</i>						
	Gyrus préfrontal inférieur	L	-46	12	34	2.91	162
	Insula antérieure	L	-44	20	2	2.56	44
	<i>Cortex orbitofrontal</i>						
	Gyrus rectus	L/R	-4	44	-22	2.80	208
Corrélation avec désinhibition	Gyrus rectus	L/R	6	28	-24	4.15	886
Apathic vs. non-aphatique	Gyrus rectus	L/R	-4	22	-22	3.21	182

Les résultats sont reportés selon les coordonnées spatiales MNI



La comparaison des patients et des sujets de contrôle met en évidence une diminution du métabolisme glucidique au niveau du gyrus cingulaire antérieur gauche, du cortex préfrontal ventromédial et orbital, de l'insula antérieure gauche et de différentes régions du cortex préfrontal latéral, incluant les sillons frontaux inférieurs et supérieurs, de façon bilatérale. Ces résultats sont globalement comparables à ceux mis en évidence dans des études précédentes (Salmon et al., 2003).

Les analyses de corrélation montrent que la mesure de désinhibition comportementale est corrélée de façon significative avec un groupe de voxels localisés au niveau du cortex orbitofrontal. Ce résultat

est consistant avec d'autres données montrant la présence fréquente de comportements désinhibés suite à des lésions focales orbitofrontales (Cummings, 1993 ; Starkstein & Robinson, 1997). De plus, une diminution de métabolisme au niveau du cortex orbitofrontal postérieur a également été rapportée chez des patients avec une démence frontotemporale présentant une désinhibition comportementale, mais pas chez des patients de ce type présentant uniquement un comportement apathique, ni chez leurs sujets de contrôle appariés (Franceschi et al., 2005). Par ailleurs, dans une tâche associant chaque production de réponse à des renforcements monétaires positifs ou négatifs, les patients présentant des lésions au niveau des régions orbito-frontales se montrent incapables d'ajuster leur comportement de façon appropriée aux contingences de la tâche (Hornak et al., 2004 ; Rolls, 2000), et la réalisation de ce type de tâche implique également une augmentation d'activité dans cette région chez des sujets sains (Elliott, Friston & Dolan, 2000 ; O'Doherty, Kringelbach, Rolls, Hornak, Andrews, 2001 ; Thut et al., 1997).

L'ensemble de ces données permet donc de rendre compte des changements comportementaux prédominants dans la démence frontotemporale. En effet, l'atteinte métabolique des régions orbitofrontales pourrait entraîner une incapacité à adapter son comportement à des règles sociales changeantes, par exemple lorsqu'il y a un conflit entre une récompense immédiate individuelle ou une récompense sociale survenant de façon plus éloignée dans le temps.

2. Données d'imagerie cérébrale

2.1. EXPLORATION DES RÉGIONS CÉRÉBRALES COMMUNES ET SPÉCIFIQUES À DIFFÉRENTES TÂCHES EXÉCUTIVES

Jusqu'à présent, la majorité des études s'étant intéressées à l'exploration des substrats cérébraux du fonctionnement exécutif ont utilisé des plans expérimentaux de type « soustraction cognitive » qui ne s'avèrent pas les plus adéquats pour l'étude de ce domaine cognitif (voir page 41). De plus, ces études ont rarement pris en compte le fait qu'un même processus exécutif pouvait être évalué au moyen de procédures très différentes, et que les caractéristiques non-exécutives d'une épreuve peuvent moduler les régions cérébrales impliquées dans la mise en œuvre d'un processus particulier (voir par exemple les études de Salmon et al. [1996] et Van der Linden et al. [1999]).

Par conséquent, nous avons décidé d'aborder l'étude des bases neuronales du fonctionnement exécutif au moyen d'une approche quelque peu différente. Ainsi, les épreuves sélectionnées l'ont été sur base des résultats d'une étude de psychologie cognitive qui a exploré l'unité et la diversité du fonctionnement exécutif au moyen d'analyses en facteurs confirmatoires (Miyake et al., 2000), et non plus à partir de données neuropsychologiques ayant déterminé le caractère exécutif d'une tâche sur base de la performance de patients porteurs de lésions frontales. A ce jour, l'étude de Miyake et al. est la seule ayant clairement démontré que les processus exécutifs de mise à jour, de flexibilité et d'inhibition sont clairement distincts d'un point de vue cognitif, et ayant également isolé une série d'épreuves fortement associées à chacun de ces processus, mais pas aux deux autres.

Afin d'explorer les régions cérébrales spécifiquement associées à chacun de ces processus, nous avons adapté les épreuves utilisées par Miyake et al. (2000) à la procédure TEP, et nous avons construit les tâches de contrôle appariées. Les processus de mise à jour, flexibilité, inhibition ont chacun été évalués dans des groupes de sujets différents, et les analyses statistiques consistaient en soustractions cognitives, conjonctions et interactions (Friston et al., 1999 ; Price et al., 1997). L'utilisation simultanée de ces trois types d'analyses nous a permis une meilleure délimitation du rôle respectif des nombreuses régions impliquées par les trois processus exécutifs d'intérêt. En effet, les analyses en soustraction cognitive entre chaque tâche expérimentale et tâche de contrôle ont mis en évidence les réseaux cérébraux associés à chacune des tâches. Les analyses en conjonction sur les différentes tâches évaluant un même processus ont permis de déterminer les régions associées à ce processus, et indépendantes des caractéristiques idiosyncrasiques des tâches. De plus, cette même analyse sur les trois processus exécutifs d'intérêt a permis de répondre à la question de l'existence de régions cérébrales intervenant lors de la mise en œuvre d'un large échantillon de processus exécutifs. Finalement, grâce aux analyses en interaction, nous avons pu déterminer quelles régions cérébrales sous-tendaient un processus exécutif spécifique à l'exclusion des deux autres.

2.1.1. LE PROCESSUS DE MISE À JOUR¹⁴

La mise à jour des informations en mémoire de travail est considérée comme un processus exécutif particulièrement important (Miyake et al., 2000 ; Shimamura, 2000). Ce processus peut se définir comme une modification du contenu de la mémoire de travail, nécessitant la suppression de l'information qui n'est plus pertinente pour la tâche en cours et l'incorporation de nouvelles informations. Le processus de mise à jour est exploré au moyen de tâches de type « *n-back* » ou de la tâche de « *running span* ». Ainsi qu'il a été détaillé dans la partie théorique de ce travail, plusieurs études se sont intéressées aux substrats cérébraux du processus de mise à jour en utilisant différents

¹⁴ Cette partie provient d'un article actuellement sous presse sous la référence: Collette F., Van der Linden M., Laureys S., Arigoni F., Delfiore G., Degueldre C., Luxen A., Salmon E. (2007d). Mapping the updating process: common and specific brain activations across different versions of the running span task. *Cortex*.

types de matériel et de procédure. Si les résultats obtenus variaient d'une étude à l'autre ces travaux ont globalement montré que le processus de mise à jour est associé non seulement à différentes régions préfrontales (dorsolatérales, inférieures et cingulaire), mais également aux régions pariétales (postérieures et supérieures). Parmi cet ensemble de régions, Van der Linden et al. (1999) ont souligné le rôle prédominant de la région frontopolaire gauche dans la mise en œuvre de ce processus.

Etant donné la grande variabilité de régions mise en évidence dans ces travaux préalables, l'objectif de la présente étude était d'isoler les régions cérébrales impliquées dans le processus de mise à jour (et indépendantes des caractéristiques exactes de la tâche utilisée) des régions qui seraient plus particulièrement associées aux spécificités de chaque tâche. L'utilisation d'un plan statistique combinant des analyses en conjonction et en soustraction nous a permis de faire cette distinction. De plus, nous avons réalisé des analyses de connectivité fonctionnelle¹⁵ afin d'isoler des patterns de covariance entre différentes régions cérébrales et de mieux caractériser le rôle fonctionnel des différentes régions au sein de ce réseau.

Le plan expérimental se composait de trois conditions distinctes, nécessitant respectivement le traitement de consonnes, de mots ou de sons. Lors de la réalisation des tâches expérimentales, les sujets devaient traiter des séries d'items de longueur inconnue afin de rappeler (ou d'identifier) un nombre spécifique des derniers items présentés. Les épreuves de contrôle nécessitaient le stockage temporaire des items, cette fois sans qu'il soit nécessaire de mettre à jour l'information présentée.

Plus précisément, la tâche de mise à jour de consonnes était similaire à celle utilisée par Van der Linden et al. (1999). Dans la tâche expérimentale, des listes de 6, 8 ou 10 items étaient visuellement présentées. Les sujets n'étaient pas prévenus de la longueur de la liste et devaient uniquement rappeler les quatre derniers items de la série dans leur ordre de présentation, ce qui nécessitait de constamment mettre à jour les consonnes maintenues en mémoire en fonction des nouvelles présentations. Dans la tâche contrôle, des séries de quatre items seulement étaient présentées, que les sujets devaient également rappeler dans l'ordre.

Lors de l'épreuve de mise à jour d'informations sémantiques, des mots concrets étaient visuellement présentés et les sujets devaient décider si ces mots appartenaient à certaines catégories sémantiques cibles affichées à l'écran. Dans la condition de contrôle, la tâche des sujets consistait à détecter et à mémoriser uniquement les exemplaires appartenant à une catégorie sémantique pré-spécifiée. Dans la condition de mise à jour, des exemplaires appartenant à différentes catégories étaient de nouveau séquentiellement présentés. Cette fois, les sujets devaient maintenir en mémoire uniquement le dernier exemplaire de chaque catégorie.

Dans la dernière condition, un matériel non-verbal (sons) a été utilisé. Des sons d'intensité élevée, moyenne ou basse étaient présentés aux sujets de façon aléatoire. L'épreuve de contrôle consistait à détecter chaque occurrence d'une séquence prédéterminée de trois sons. L'épreuve de mise à jour nécessitait d'identifier la quatrième présentation de chaque type de son, ce qui impliquait de continuellement ajuster en mémoire le nombre de fois que chacun d'entre eux a été présenté.

De façon globale, les résultats comportementaux indiquent que les sujets commettent moins d'erreurs dans les tâches de contrôle (stockage simple d'une information) par rapport aux tâches de mise à jour, pour lesquelles il s'agit à la fois de stocker et de manipuler le matériel présenté.

L'analyse en conjonction des trois tâches de mise à jour révèle l'existence d'un réseau cérébral antéro-postérieur composé du cortex frontopolaire gauche (BA 10), du gyrus frontal moyen gauche (BA 9) et droit (BA 9/46), du sillon frontal supérieur (BA 6) de façon bilatérale, des régions frontales inférieure gauche (BA 44) et orbitofrontale latérale droite (BA 11), du sillon intrapariétal de façon bilatérale et du gyrus pariétal inférieur droit (BA 40), ainsi que du cervelet médial et droit (Tableau 12 et Figure 9).

¹⁵ La connectivité fonctionnelle réfère à l'existence de corrélations (patterns de covariance) entre des événements neurophysiologiques éloignés (Friston & Price, 2001)

Tableau 12. Régions présentant des modifications significatives du DSCr lors de la comparaison des trois tâches de mise à jour aux trois tâches de contrôle (analyse en conjonction)

Régions cérébrales	Coordonnées stéréotaxiques			Z score
	x	y	z	
<i>P(voxel) < .05, corrigé pour les comparaisons multiples</i>				
Cortex frontopolaire G (BA 10)	-30	49	1	7.80
	-32	49	10	6.69
	-34	39	11	5.45
Sillon frontal inférieur G (BA 9)	-40	22	21	5.51
	-53	17	27	5.94
Gyrus frontal moyen D (BA 9/46)	48	42	20	5.51
	48	34	22	5.60
Sillon frontal supérieur G et D (BA 6)	-26	7	53	5.28
	32	-1	50	5.26
Gyrus frontal inférieur G (BA 44/45)	-61	17	19	5.06
Cortex orbitofrontal latéral D (BA 11/10)	42	56	-16	5.25
Sillon intrapariétal G et D (BA 7)	-26	-58	47	5.82
	48	-59	55	5.89
Gyrus pariétal inférieur D (BA 40)	55	-37	42	6.68
Cervelet médian	2	-71	-30	5.86
	2	-61	-21	5.98
	4	-63	-12	6.02
Cervelet D	51	-50	-27	5.31
	18	-67	-19	5.36

G = hémisphère gauche; D = hémisphère droit. x, y, z (in mm) réfèrent aux coordonnées dans l'espace de Talairach (Talairach and Tournoux, 1988).

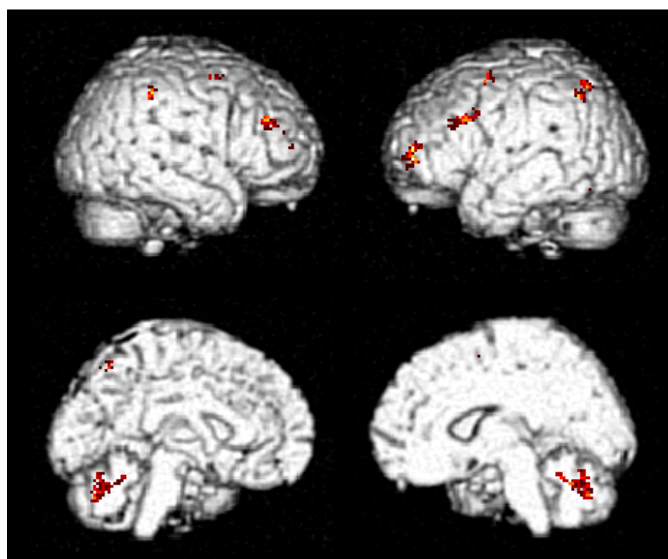


Figure 9. Activité cérébrale observée dans l'analyse en conjonction sur les trois tâches de mise à jour par rapport aux trois tâches de contrôle

Par ailleurs, des analyses en soustraction cognitive réalisées séparément pour chacune des conditions de mise à jour révèlent des modifications de l'activité cérébrale dans des parties spécifiques de ce réseau (voir les Tableaux 13,14,15 pour une présentation détaillée). Ainsi, la mise à jour de consonnes est associée principalement à une augmentation de l'activité cérébrale au niveau de la région frontopolaire gauche (BA 10), la mise à jour sonore au gyrus frontal moyen gauche (BA 9) et, à un seuil statistique moins strict, la mise à jour sémantique apparaît associée au cortex frontopolaire gauche et au cervelet droit.

Tableau 13. Régions présentant des modifications significatives du DSCr lors de la comparaison de la tâche de mise à jour de consonne à la tâche de contrôle appariée (analyse en soustraction)

Régions cérébrales	Coordonnées stéréotaxiques			Z score
	x	y	z	
P(voxel) < .05, corrigé pour comparaisons multiples				
Cortex frontopolaire G (BA 10)	-30	49	1	5.44
P(voxel) < .001, non-corrigé pour comparaisons multiples				
Gyrus frontal moyen D (BA 9/46)	46	46	18	3.43
	44	40	27	3.94
Sillon frontal supérieur G (BA 6)	-30	3	53	3.75
Gyrus frontal inférieur G (BA 44/45)	-61	18	18	4.03
Gyrus pariétal inférieur D (BA 40)	55	-37	46	4.77
Cervelet médian	2	-61	-7	3.58

G = hémisphère gauche; D = hémisphère droit. x, y, z (in mm) réfèrent aux coordonnées dans l'espace de Talairach (Talairach and Tournoux, 1988).

Tableau 14. Régions présentant des modifications significatives du DSCr lors de la comparaison de la tâche de mise à jour sémantique à la tâche de contrôle appariée (analyse en soustraction)

mise à jour sémantique à la tâche de contrôle appariée (analyse en soustraction)				
Régions cérébrales	Coordonnées stéréotaxiques			Z score
	x	y	z	
P(voxel) < .001, non-corrigé pour comparaisons multiples				
Cortex frontopolaire G (BA 10)	-30	49	1	4.66
Gyrus frontal moyen G et D (BA 9/46)	-50	21	27	3.98
	-34	44	18	3.36
	50	36	18	3.22
Sillon frontal supérieur G (BA 6)	-24	12	51	3.35
Sillon intrapariétal D (BA 7)	44	-59	56	4.14
Gyrus pariétal inférieur D (BA 40)	55	-37	41	3.35
Cervelet G et D	-42	-61	-19	3.62
	12	-71	24	4.71

G = hémisphère gauche; D = hémisphère droit. x, y, z (in mm) réfèrent aux coordonnées dans l'espace de Talairach (Talairach and Tournoux, 1988).

Tableau 15. Régions présentant des modifications significatives du DSCr lors de la comparaison de la tâche de mise à jour sonore à la tâche de contrôle appariée (analyse en soustraction)

Régions cérébrales	Coordonnées stéréotaxiques			Z score
	x	y	z	
P(voxel) < .05, corrigé pour comparaisons multiples				
Gyrus frontal moyen G (BA 9)	-46	23	32	4.96
P(voxel) < .001, non-corrigé pour comparaisons multiples				
Gyrus frontal moyen D (BA 46)	46	46	18	4.48
Gyrus pariétal inférieur D (BA 40)	50	-60	53	4.19
Sillon intrapariétal G (BA 7)	-28	-60	51	3.71
Cervelet médian	8	-75	-23	4.46
Cervelet D	59	-50	26	3.80

G = hémisphère gauche; D = hémisphère droit. x, y, z (in mm) réfèrent aux coordonnées dans l'espace de Talairach (Talairach and Tournoux, 1988).

Finalement, des analyses en connectivité fonctionnelle ont mis en évidence un ensemble d'interrelations spécifiques aux trois épreuves de mise à jour considérées simultanément, mais pas à leurs épreuves de contrôle (voir Tableau 16 et Figure 10). Ainsi, l'activité du *cortex frontopolaire gauche* covarie avec celle observée au niveau du gyrus frontal inférieur droit (BA 44) et de la région pariétale inférieure droite (BA 40). Le *gyrus frontal moyen gauche* est quant à lui fonctionnellement connecté au gyrus frontal moyen droit (BA 9/46), au sillon frontal supérieur gauche (BA 6) et au gyrus frontal inférieur droit (BA 45). Le *gyrus frontal moyen droit* est connecté au cortex frontopolaire (BA 10) et au gyrus frontal moyen (BA 9) gauche, de façon bilatérale à une autre région du gyrus frontal moyen (BA 6), ainsi qu'aux régions pariétales (sillon intrapariétal gauche [BA 7] et gyrus pariétal

inférieur droit [BA 40]), et au cervelet médian. Finalement, l'activité du *gyrus frontal inférieur gauche* covarie avec celle du cortex frontopolaire droit (BA 10). En ce qui concerne les régions pariétales, l'activité du *sillon intrapariétal gauche* est fonctionnellement associée à celle du gyrus orbitofrontal latéral gauche (BA 10) et du sillon frontal supérieur gauche (BA 6). L'activité du *sillon intrapariétal droit* est corrélée avec celle du cortex frontopolaire gauche (BA 10) et du gyrus frontal moyen gauche (BA 46), ainsi qu'avec le cervelet droit. Finalement, l'activité de la *région pariétale inférieure droite* est associée à celle du sillon frontal inférieur droit (BA 44) et du sillon intrapariétal droit (BA 7). Le *cervelet médian* est quant à lui fonctionnellement lié au gyrus frontal inférieur gauche (BA 44) et droit (BA 45); et le *cervelet droit* à des régions frontales moyennes de façon bilatérale (BA 46 à gauche et BA 6 à droite).

Tableau 16. Régions cérébrales fonctionnellement connectées à celles mises en évidence dans l'analyse en conjonction des trois tâches de mise à jour

Régions cérébrales	Coordonnées stéréotaxiques			Z score
	x	y	z	
<i>P</i> (voxel) < .001, non-corrigé pour comparaisons multiples				
Connectivité avec le cortex frontopolaire gauche				
Gyrus frontal inférieur G (BA 44)	63	13	27	3.51
Gyrus pariétal inférieur D (BA 40)	63	-43	39	4.18
Connectivité avec le sillon frontal inférieur gauche (BA 9)				
Gyrus frontal moyen D (BA 9/46)	46	48	23	3.50
Sillon frontal supérieur G (BA 6)	-24	8	53	4.09
Gyrus frontal inférieur droit (BA 45)	63	22	15	3.93
Connectivité avec le gyrus frontal moyen droit (BA 9/46)				
Cortex frontopolaire G (BA 10)	-26	58	4	3.21
Gyrus frontal moyen moyen G (BA 9)	-46	23	27	3.45
Gyrus frontal moyen G et D (BA 6)	-38	8	49	3.45
	26	-3	54	3.33
Sillon intrapariétal G (BA 7)	-40	-61	56	3.39
Gyrus pariétal inférieur D (BA 40)	50	-54	56	3.56
Cervelet D	18	-69	-20	3.63
Connectivité avec le gyrus frontal inférieur gauche (BA 44)				
Cortex frontopolaire D(BA 10)	30	55	5	3.14
Connectivité avec le sillon intrapariétal gauche				
Gyrus orbitofrontal latéral G (BA 10)	-42	46	-10	3.53
Sillon frontal supérieur G (BA 6)	-30	5	59	3.25
Connectivité avec le sillon intrapariétal droit				
Cortex frontopolaire G (BA 10)	-30	51	1	3.16
Gyrus frontal moyen G (BA 46)	-46	32	17	3.17
Cervelet D	53	-69	-23	3.53
	20	-61	-15	3.33
Connectivité avec le gyrus supramarginal droit (BA 40)				
Gyrus frontal inférieur D (BA 44)	53	16	12	3.54
Sillon intrapariétal D (BA 7)	38	-52	52	3.29
Connectivité avec le cervelet médian				
Gyrus frontal inférieur G (BA 44)	-59	17	23	3.16
Gyrus frontal inférieur D (BA 45)	65	20	12	3.21
Connectivité avec le cervelet droit				
Gyrus frontal moyen G (BA 46)	-48	41	9	3.83
Gyrus frontal moyen D (BA 6)	30	-3	48	3.25

G = hémisphère gauche; D = hémisphère droit. x, y, z (in mm) réfèrent aux coordonnées dans l'espace de Talairach (Talairach and Tournoux, 1988).

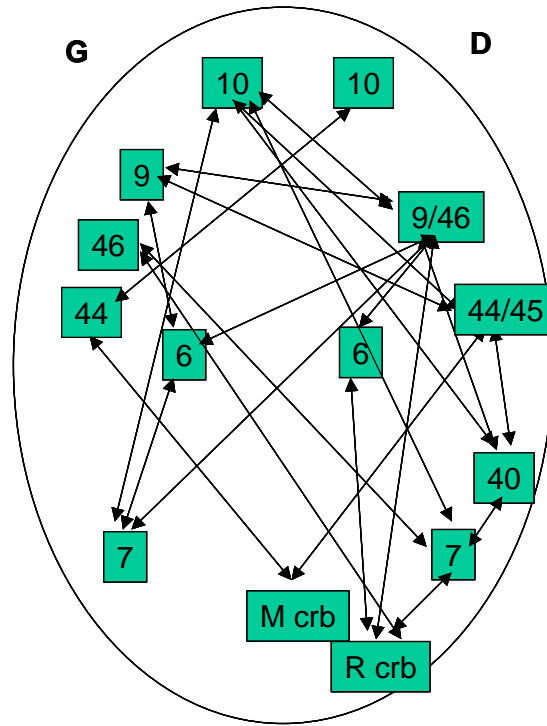


Figure 5. Illustration schématique de la connectivité fonctionnelle entre les régions cérébrales mises en évidence par l'analyse en conjonction.

Dans leur ensemble, ces résultats suggèrent que le processus de mise à jour dépend d'un réseau bilatéral de régions préfrontales, pariétales et cérébelleuses. Etant donné que ces régions ont été mises en évidence suite à une analyse en conjonction de trois tâches différentes, on peut considérer qu'elles sont relativement indépendantes des caractéristiques exactes des tâches à réaliser, mis à part la nécessité de mettre continuellement à jour l'information présentée. Les données obtenues dans cette étude sont compatibles avec l'hypothèse selon laquelle le fonctionnement exécutif est sous-tendu à la fois par les régions cérébrales antérieures et postérieures, et non uniquement par les régions frontales (D'Esposito & Grossman, 1996 ; Fuster, 1993 ; Weinberger, 1993). Il est cependant important de signaler que, de façon individuelle, les différentes tâches de mise à jour dépendent de régions spécifiques de ce réseau « général » de mise à jour. Ces données semblent donc indiquer que, au sein de ce réseau général, certaines régions sont relativement plus impliquées dans une tâche que dans une autre, en fonction des caractéristiques particulières de l'épreuve (en d'autres termes, dans quelle mesure une épreuve nécessite des processus spécifiques tels que la coordination du traitement de l'information interne ou externe, la manipulation de l'information, l'inhibition, le traitement de l'ordre sériel,...). Ces résultats permettent de rendre compte des patterns divergents d'activité cérébrale observés dans les deux études précédentes s'étant intéressées aux substrats cérébraux du processus de mise à jour (Salmon et al., 1996 ; Van der Linden et al., 1999). Par ailleurs, le nombre relativement élevé de régions cérébrales associées à la mise à jour semble indiquer qu'il ne s'agit pas d'un processus unitaire mais que, au contraire, différents processus cognitifs interviendraient lorsqu'une tâche nécessite de mettre à jour l'information présentée. Il convient toutefois de signaler que notre plan expérimental ne permet pas de distinguer entre régions réellement impliquées dans processus de mise à jour et régions et celles sous-tendant d'autres processus communs aux différentes tâches (par exemple, une augmentation du niveau de vigilance. Afin de réaliser cette distinction, il conviendrait d'enregistrer l'activité cérébrale de patients cérébro-lésés, présentant des capacités de mise à jour intactes ou altérées, durant la réalisation de ces tâches.

La fonction potentielle des différentes régions associée au processus de mise à jour a déjà été abordée dans des revues de question (Collette & Van der Linden, 2002b; Collette et al., 2006). Les analyses de connectivité fonctionnelle réalisées dans cette étude permettent toutefois de confirmer/préciser le rôle fonctionnel précédemment attribué à ces régions. Ainsi, le cortex

frontopolaire, retrouvé de façon assez systématique dans les tâches de *running span* (Salmon et al., 1996 ; Van der Linden et al., 1999), a été associée à l'évaluation et à la sélection de l'information générée de façon interne (Christoff & Gabrielli, 2000), un processus clé lors de la réalisation de tâches de mise à jour, qui nécessitent de continuellement réorganiser la séquence d'items maintenue en mémoire en fonction de la présentation de nouvelles informations. Plus récemment, Burgess, Simons, Dumontheil et Gilbert (2005) ont proposé que cette région agisse comme coordinateur de l'activité entre les régions responsables du traitement des items présentés tout au long de la tâche et celles responsables de la modification continue des représentations internes en fonction de la présentation de nouveaux items. La présence d'un pattern de covariance spécifique aux tâches de mise à jour entre le cortex frontopolaire et les régions frontales inférieures et moyennes droites sous-tend cette interprétation. En effet, selon Owen et al. (2000), le gyrus frontal inférieur serait impliqué le déclenchement de stratégies d'encodage de bas niveau, et serait donc associé au traitement de l'information présentée de façon externe, tandis que le gyrus frontal moyen (et plus particulièrement les régions dorsolatérales) seraient impliquées lors de tâches de mémoire qui nécessitent que les sujets contrôlent les réponses faites et assimilent l'information présentée plus tôt dans l'essai (comme par exemple dans des tâches de rappel libre ou d'empan inverse). Dans ce contexte, le rôle du cortex frontopolaire pourrait être d'éviter la mise en place d'une stratégie passive de maintien de l'information en mémoire de travail uniquement de nature récapitulative (« rote rehearsal », une stratégie d'encodage de bas niveau dévolue aux régions frontales ventrolatérales) et de mettre en place des stratégies actives de réorganisation de cette information suite à la présentation d'items plus récents (une fonction de contrôle dévolue aux régions préfrontales dorsolatérales), ou encore d'un rafraîchissement sélectif de l'information qui reste effectivement pertinente pour la tâche (Raye, Johnson, Mitchell, Reeder & Greene, 2002).

Une augmentation de l'activité cérébrale a également été observée dans les régions pariétales, et plus particulièrement au niveau du sillon intrapariétal, proche de la région décrite par Marshuetz et al. (2000) comme sous-tendant un processus d'ordination. De plus, l'activité de cette région covarie avec celle du cervelet et du sillon frontal supérieur. Ces dernières régions ont également été associées au traitement de l'ordre sériel (Henson, Burgess & Frith, 2000). Le traitement de l'ordre sériel et plus particulièrement le repositionnement continu des items en mémoire de travail est considéré comme un des processus cognitifs clés lors de la réalisation de la tâche de mise à jour (Postle et al., 2001).

Nous avons également observé des corrélations entre les régions préfrontales et pariétales. Bien que d'autres études soient nécessaires pour confirmer cette hypothèse, les régions préfrontales pourraient envoyer un signal vers les régions postérieures (plus particulièrement impliquées dans le stockage de l'information ; e.g. Honey, Bullmore & Sharma, 2000) afin d'accéder et d'actualiser les représentations mnésiques.

Finalement, l'analyse en conjonction a mis en évidence une augmentation d'activité au niveau du cortex orbitofrontal latéral droit (BA 11/10) lors de la réalisation des différentes tâches de mise à jour, mais le degré d'activité de cette région n'apparaît liée à celle d'aucune autre région. Nous n'avons pas d'interprétation claire du rôle fonctionnel de cette région pour l'instant, mais il convient de signaler que cette région a été précédemment associée à des processus d'inhibition (pour une revue, Collette & Van der Linden, 2002b) et que la nécessité de supprimer de la mémoire de travail des informations qui sont devenues non pertinentes constitue un processus clé du processus de mise à jour.

En conclusion, cette étude a mis en évidence que le processus de mise à jour se caractérise, au niveau neuronal, par une unité et une diversité de processus. En effet, un réseau cérébral commun aux trois tâches a été observé, mais il apparaît que le recrutement des régions impliquées dans ce réseau va dépendre des caractéristiques exactes de la tâche.

2.1.2. LE PROCESSUS DE FLEXIBILITÉ¹⁶

Un second processus exécutif clairement isolé par Miyake et al. (2000) concerne les capacités de flexibilité réactive. Selon Eslinger et Grattan (1993), la flexibilité réactive représente la capacité à déplacer le foyer attentionnel d'une classe de stimuli à l'autre, ou à alterner entre différents programmes (« sets ») cognitifs. De façon globale, les capacités de flexibilité sont déterminées par la comparaison des temps de réponses aux essais comportant un changement dans la tâche par rapport aux essais pour lesquels la tâche à réaliser reste constante (coût d'alternance, Rogers & Monsell, 1995). Des travaux récents en imagerie cérébrale indiquent que le processus de flexibilité dépendrait de régions préfrontales, pariétales et sous-corticales (Fink et al., 1997 ; Gurd et al., 2002 ; Konishi et al., 1998 ; Rogers et al., 2000 ; Sohn et al., 2000 ; Wilkinson et al., 2001). Ces différentes études se sont intéressées aux capacités de flexibilité entre différentes dimensions des stimuli (e.g. Konishi et al., 1998), entre différentes tâches cognitives (Sohn et al., 2000), ainsi qu'entre différents niveaux de traitement des stimuli (Fink et al., 1997). Cependant, il existe de nombreuses divergences entre les résultats rapportés dans ces travaux, qui peuvent être attribués au fait qu'une épreuve de flexibilité se caractérise par toute une série de processus autres que celui d'alternance, ces différents processus intervenant de façon variable selon la tâche exacte utilisée. Ainsi, de façon non-exhaustive, les variables suivantes sont susceptibles d'influencer les processus mis en jeu lors d'une épreuve d'alternance (Aron et al., 2004 ; Monsell, 2003) : l'effet de préparation (le coût d'alternance est réduit, mais pas supprimé, si le sujet est prévenu qu'un changement de tâche va survenir), les influences exogènes (l'activation du programme cognitif pouvant ou non être conditionné à la présentation d'indices externes) ou endogènes (l'activation et le déroulement du programme cognitif nécessitant plus ou moins de processus de contrôle de type « top-down »), l'effet d'inertie (le programme cognitif qui n'est plus d'actualité reste actif à minima de façon transitoire, et amène à des phénomènes d'interférence).

Par conséquent, l'objectif de la présente étude était d'explorer simultanément les substrats cérébraux associés à différentes épreuves de flexibilité, ces épreuves se caractérisant par la mise en œuvre de processus d'alternance distincts. Les épreuves de flexibilité consistaient en des tâches d'opérations arithmétiques, de catégorisation verbale et de catégorisation visuelle. La réalisation de ces tâches nécessitait que le sujet alterne entre la mise en œuvre de différents processus cognitifs ou le traitement de différents aspects des items présentés. Les tâches de contrôle impliquaient les mêmes processus que les tâches expérimentales, mais cette fois les processus restaient constants tout au long de la réalisation de la tâche (chaque tâche de contrôle mettant uniquement en jeu un seul des deux processus impliqués lors de l'épreuve de flexibilité). Sur cette base, une analyse en conjonction des trois épreuves de flexibilité a été réalisée afin de déterminer les régions cérébrales sous-tendant les processus communs aux trois tâches. Des analyses en interaction ont également été réalisées afin de mettre en évidence les substrats cérébraux associés à des processus cognitifs spécifiques à ces épreuves : le caractère prédictible ou non de l'alternance et l'intervention de processus de contrôle endogènes ou exogène lors de l'alternance.

L'épreuve de flexibilité pour des opérations arithmétiques consistait à alterner, lors de la présentation auditive de chiffres, entre des processus d'addition et de soustraction. Cette tâche fait donc intervenir des processus de flexibilité prédictibles et endogènes. Les tâches de catégorisation verbale consistaient en la présentation visuelle de paires d'items de type « chiffre/lettre » dans un des quatre quadrants de l'écran. L'épreuve de flexibilité consistait à alterner entre le traitement des lettres et des chiffres : lorsque les paires d'items étaient présentées dans la partie supérieure de l'écran, les

¹⁶ Cette étude est actuellement soumise pour publication sous la référence: Salmon E., Van der Linden M., Vandenberghe R., Delfiore G., Degueudre C., Luxen A., Collette F. (2007). Contrasting brain activation in different shifting tasks.

sujets réalisaient un jugement consonne/voyelle, et lorsque les paires étaient présentées dans la partie inférieure, un jugement pair/impair. Cette tâche peut être considérée comme faisant intervenir des processus de flexibilité prédictibles (les items se déplaçant d'un quadrant à l'autre dans le sens des aiguilles d'une montre) et exogènes (la mise en œuvre du processus de flexibilité dépendant de la position de l'item). Enfin, dans les épreuves de catégorisation visuelle, des figures hiérarchiques géométriques ont été administrées, par exemple, un grand triangle (figure globale) composé de petits carrés (figure locale) (Navon, 1977). L'épreuve de flexibilité nécessitait de déterminer le nombre de côtés constituant la figure globale lorsque l'item était présenté en traits pleins et celui constituant la figure locale lorsque l'item était présenté en traits pointillés. Cette tâche peut être considérée comme faisant intervenir des processus de flexibilité non-prédictibles (l'ordre d'apparition des items en traits pleins et pointillés étant aléatoire) et exogènes (la nécessité d'alternance dépendant du type d'item présenté).

Les données comportementales indiquent de meilleures performances lors de la réalisation des tâches de contrôle par rapport aux épreuves de flexibilité. En ce qui concerne les données d'imagerie cérébrale, l'analyse en conjonction des trois épreuves de flexibilité met en évidence une augmentation du débit sanguin cérébral au niveau du sillon intrapariétal moyen droit, coordonnées : 30, -53, 38, Z score = 5.44, voir Figure 11).

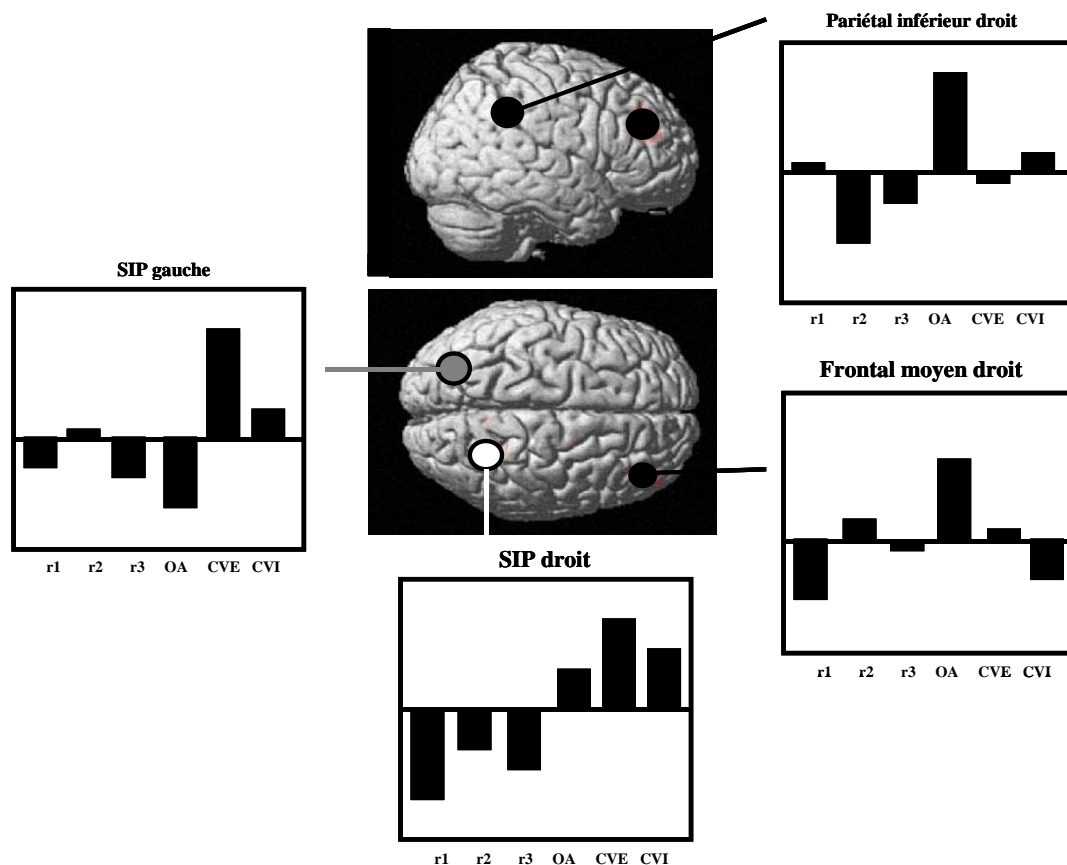


Figure 11. Résumé de l'activité cérébrale régionale dans les épreuves de flexibilité. L'activité associée à l'épreuve d'opérations arithmétiques est en noir, l'activité commune aux deux tâches de catégorisation est en gris, et l'activité commune aux trois tâches de flexibilité est en blanc. Les barres correspondent à l'amplitude de l'effet dans les tâches expérimentales et de contrôle: (r1, r2, r3) correspondent respectivement aux épreuves de contrôle pour les opérations arithmétiques, la catégorisation verbale et la catégorisation visuelle; (OA, CVE, CVI) correspondent respectivement aux épreuves de flexibilité pour les opérations arithmétiques, pour la catégorisation verbale et pour la catégorisation visuelle.

Par ailleurs, les capacités de flexibilité entre différentes opérations arithmétiques (une tâche impliquant des processus d'alternance prédictibles et endogènes) sont associées à une augmentation d'activité cérébrale au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral droit (BA 9) et du sillon frontal

inférieur droit, ainsi que, dans une moindre mesure, au niveau du lobule pariétal inférieur droit (BA 40) (Tableau 17 et Figure 11). Lorsque l'activité cérébrale associée à cette tâche d'alternance entre opérations arithmétiques est directement contrastée à celle associée aux deux autres tâches de flexibilité (analyses en interaction), on observe une extension du réseau des régions particulièrement impliquées dans la tâche d'alternance arithmétique. Une activité spécifique est mise en évidence au niveau du gyrus supramarginal droit par comparaison à la tâche de catégorisation verbale. Par contre, l'analyse en interaction avec l'épreuve de catégorisation visuelle montre une augmentation d'activité au niveau de la région pariétale inférieure gauche (BA 40), ainsi qu'au niveau des régions dorsomédiales (BA 8) et frontales inférieures (BA 47) droites (Tableau 17).

Tableau 17. Processus de flexibilité endogène et prédictible entre des opérations arithmétiques

Régions cérébrales	Coordonnées stéréotaxiques			Z score
	x	y	z	
Soustraction, $P(\text{cluster}) < .05$, corrigé pour comparaisons multiples				
Gyrus frontal moyen D (BA 9)	38	40	24	4.25
Sillon frontal inférieur D	38	36	11	3.41
Soustraction, $P(\text{voxel}) < .001$, non-corrigé pour comparaisons multiples				
Gyrus pariétal inférieur D (BA 40)	26	-44	38	3.45
Interaction avec la catégorisation verbale (prédictible et exogène), $P(\text{cluster}) < .05$, corrigé pour comparaisons multiples				
Gyrus supramarginal D	51	-35	48	3.85
Interaction avec la catégorisation visuelle (non prédictible et exogène), $P(\text{cluster}) < .05$, corrigé pour comparaisons multiples				
Gyrus frontal inférieur D (BA 47)	38	41	-2	4.48
Cingulaire D	10	2	35	4.36
Cortex frontal dorsomédial (BA 8)	6	41	33	3.75
Gyrus pariétal inférieur G (BA 40)	-55	-55	36	4.23

G = hémisphère gauche; D = hémisphère droit. x, y, z (in mm) réfèrent aux coordonnées dans l'espace de Talairach (Talairach and Tournoux, 1988).

En ce qui concerne la tâche de catégorisation verbale (impliquant des processus d'alternance prédictive et exogène), la comparaison avec la tâche de contrôle appariée montre une activité bilatérale au niveau du sillon intrapariétal postérieur (Tableau 18). Les analyses en interaction montrent uniquement une activité spécifique, par rapport à la tâche d'opérations arithmétiques, au niveau de la berge médiale du sillon intrapariétal gauche (une région également associée à la tâche de catégorisation visuelle ; voir Figure 11)

Tableau 18. Processus de flexibilité exogène et prédictible de catégorisation verbale

Régions cérébrales	Coordonnées stéréotaxiques			Z score
	x	y	z	
Soustraction, $P(\text{cluster}) < .05$, corrigé pour comparaisons multiples				
Sillon intrapariétal D	26	-60	44	4.07
	24	-52	50	3.27
Sillon intrapariétal postérieur D	28	-66	49	3.34
Sillon intrapariétal G	-26	-60	38	3.65
Sillon intrapariétal postérieur G	-32	-65	49	3.37
Interaction avec les opérations arithmétiques (prédictible et endogène), $P(\text{cluster}) < .05$, corrigé pour comparaisons multiples				
Gyrus occipital supérieur D (BA 19)	28	-84	36	4.42
Sillon intrapariétal G	-32	-60	49	3.75
Interaction avec la catégorisation visuelle (non prédictible et indicée), $P(\text{cluster}) < .05$, corrigé pour comparaisons multiples				

G = hémisphère gauche; D = hémisphère droit. x, y, z (in mm) réfèrent aux coordonnées dans l'espace de Talairach (Talairach and Tournoux, 1988).

Finalement, la tâche de catégorisation visuelle (alternance non-prédictive et exogène) montre une augmentation d'activité dans le sillon intrapariétal postérieur gauche (s'étendant jusqu'au niveau du gyrus pariétal supérieur gauche), ainsi qu'une activation au niveau du précunéus à droite (Tableau 19 et Figure 11). Les analyses en interaction mettent uniquement en évidence, par rapport à l'épreuve de catégorisation visuelle, une augmentation d'activité au niveau de la partie postérieure médiale du cortex orbitofrontal.

Tableau 19. Processus de flexibilité exogène et nonprédictible de catégorisation visuelle

Régions cérébrales	Coordonnées stéréotaxiques			Z score
	x	y	z	
Soustraction, $P(\text{cluster}) < .05$, corrigé pour comparaisons multiples				
Sillon intrapariétal postérieur G	-28	-66	36	4.69
Sillon intrapariétal G	-28	-60	51	4.01
Précunéus D (BA 7)	2	-72	46	3.78
Gyrus temporal inférieur D (BA 37)	62	-66	7	4.46
	53	-70	-10	3.64
Gyrus occipital inférieur G (BA 19)	-53	-77	-18	3.57
Interaction avec les opérations arithmétiques (prédictible et endogène)				
Interaction avec la catégorisation verbale (prédictible et exogène), $P(\text{cluster}) < .05$, corrigé pour comparaisons multiples				
Gyrus orbitofrontal inférieur D (BA 11)	20	22	-25	3.73

G = hémisphère gauche; D = hémisphère droit. x, y, z (in mm) réfèrent aux coordonnées dans l'espace de Talairach (Talairach and Tournoux, 1988).

Un des objectifs de cette étude était de déterminer, au moyen d'une analyse en conjonction, quelles régions cérébrales sont communes à différentes épreuves de flexibilité. Les résultats obtenus indiquent que seul le sillon intrapariétal droit sous-tend les capacités de flexibilité réactive, indépendamment des caractéristiques exactes de la tâche. De façon assez surprenante, aucune région préfrontale n'a été associée à un processus commun de flexibilité du traitement de l'information. Dans ce contexte, il convient de signaler que les études antérieures en imagerie cérébrale semblent également montrer une implication plus systématique des régions pariétales que des régions préfrontales lors de la réalisation de différentes tâches de flexibilité (voir Collette & Van der Linden, 2002b). De plus, des travaux en neuropsychologie indiquent eux aussi que des patients porteurs de lésions frontales ne présentent pas nécessairement une diminution de leurs capacités de flexibilité, contrairement à un patient porteur de lésions pariétales (Gehring & Knight, 2002). De nouveau, ces résultats confirment l'implication majeure des régions pariétales dans le fonctionnement exécutif. Le sillon intrapariétal, dont l'activité est commune à nos trois tâches de flexibilité, a été fréquemment associé à des processus d'attention sélective (Culham & Kanwisher, 2001 ; Hopfinger, Buonocore & Mangun, 2000 ; Kanwisher & Wojciulik, 2000). Dans ce contexte, Miyake et al. (2000) ont proposé qu'une caractéristique fondamentale des épreuves exécutives serait de devoir sélectionner certaines informations cibles au détriment d'autres. Par conséquent, le sillon intrapariétal pourrait être impliqué dans la mise en œuvre de processus amodaux de sélection de l'information pertinente pour la réalisation de la tâche, et de suppression de l'espace de travail des informations non nécessaires à la poursuite des objectifs de la tâche.

Un second objectif de cette étude était de déterminer, au moyen d'analyses en soustraction et en interaction, les régions cérébrales impliquées dans des sous-processus spécifiques au sein de la fonction de flexibilité. Sur base des tâches administrées, nous nous sommes plus particulièrement intéressés à la prédictibilité de l'alternance, ainsi qu'aux aspects de gestion endogène ou exogène de l'alternance. Les résultats obtenus indiquent effectivement une certaine spécificité des régions frontales et pariétales lors de la mise en œuvre de ces sous-processus. Ainsi, au sein des régions frontales, le contrôle endogène d'alternances prédictibles entre les tâches implique les régions

préfrontales latérale droite et dorsomédiale, tandis des alternances non prédictibles amènent à une augmentation d'activité plus importante au niveau de la région orbitofrontale postérieure. Les régions préfrontales latérales droites ont notamment été associées au contrôle endogène des programmes cognitifs nécessaires à la réalisation de la tâche en cours (Aron et al., 2004), ainsi qu'à la gestion des alternances entre les différentes opérations en mémoire de travail (Owen, 1997). Notre plan expérimental ne nous permet cependant pas de déterminer si l'activité de ces régions dépend plutôt de la nécessité d'un contrôle endogène ou du caractère prédictible des alternances à réaliser, ces deux aspects étant systématiquement associés dans les contrastes qui ont permis d'associer l'activité des régions préfrontales latérales droites à la réalisation de la tâche d'opérations arithmétiques. Par contre, l'aspect non prédictible des alternances (un processus impliqué uniquement dans l'épreuve de catégorisation visuelle) recrute la région orbitofrontale postérieure. Sur base de la littérature clinique, cette région interviendrait afin de mettre en place les modifications comportementales associées aux changements de contingence entre des indices fournis et des réponses à produire (Cato, Delis, Abildskov & Bigler, 2004 ; Spinella, 2002). En accord avec cette interprétation, la condition de flexibilité de la tâche de catégorisation visuelle, nécessite, suite à la présentation d'un indice visuel (figure géométrique en traits pleins ou pointillés) de modifier les associations stimulus-réponse établies (par exemple, appui sur tel bouton en fonction de nombre de côtés de la figure globale) afin de prendre en compte un autre type d'association (par exemple, appui sur tel bouton en fonction de nombre de côtés de la figure locale), ces deux types d'associations étant évidemment incompatibles (le nombre de côté des figures globales et locales n'étant pas associés aux même touches réponses)..

Au niveau des régions pariétales, différents foyers d'activité ont également été mis en évidence selon les caractéristiques exactes de la tâche. Ainsi, la région pariétale inférieure se trouve associée de façon systématique à la tâche d'opérations arithmétiques. De façon générale, cette région a été décrite dans une série d'études utilisant des épreuves de flexibilité nécessitant un recours au stockage de l'information en mémoire de travail (Coull, Frith, Buchel & Nobre, 2000 ; Curtis, Zald, Lee & Pardo, 2000 ; DiGirolamo et al., 2001). De même, une activité accrue de cette région a été rapportée lors d'une augmentation de la charge en mémoire de travail (LaBar, Gitelman, Parrish & Mesulam, 1999), ainsi que lors de la réalisation d'un paradigme de double tâche nécessitant de maintenir simultanément en mémoire de travail deux types d'information (Collette et al., 2005a). Sur base de ces résultats, une fonction de maintien temporaire, en mémoire de travail, de l'information concernant les opérations qui doivent être alternées semble pouvoir lui être attribuée. Finalement, on observe une augmentation d'activité au niveau de la berge médiale du sillon intrapariétal gauche lorsque l'alternance à réaliser entre les items est conditionnelle à un indice spécifique (en d'autres termes, lors de la réalisation des tâches de catégorisation verbale et visuelle). De façon générale, cette région semble être particulièrement impliquée lorsqu'une association ou une conjonction d'informations est nécessaire à la tâche (Corbetta, Shulman, Miezin & Petersen, 1995 ; Deiber et al., 1991 ; Wolpert, Goodbody & Husain, 1998), ce qui constitue une des caractéristiques clés de ces deux épreuves.

De façon globale, les résultats de cette étude indiquent que, même si il existe des régions cérébrales communes à la réalisation de ces différentes tâches d'alternance, un ensemble complexe de variables semble influencer les coûts d'alternance, et que ces variables sont associées à des régions cérébrales bien distinctes. Ces résultats semblent donc indiquer que les capacités de flexibilité dépendent de deux types de processus : (1) un processus relativement général d'attention sélective amodale (situé au niveau du sillon intrapariétal droit) qui serait impliqué dans les différentes épreuves de flexibilité ; (2) des processus plus spécifiques, dépendant des caractéristiques exactes des tâches et associés à des régions cérébrales particulières. Il convient finalement de signaler que la majorité des régions recrutées par nos épreuves de flexibilité ont également été décrites lors de la réalisation d'épreuves impliquant d'autres processus exécutifs ou de mémoire de travail (pour une observation similaire, voir Wager et al., 2004).

Une critique qui pourrait être adressée à cette étude concerne l'utilisation de plans d'analyse en interaction alors que les tâches expérimentales et de contrôle n'ont pas été sélectionnées afin de

déterminer l'effet que la présence ou l'absence d'une variable va avoir sur l'expression de l'autre variable. Nos différentes tâches ont été construites dans l'objectif de répondre à la question de l'existence de régions cérébrales communes à différentes tâches de flexibilité (et plus généralement à la question de l'existence de tâches communes et spécifiques à différents processus exécutifs). Malgré les limitations de notre plan expérimental et la nécessité de répliquer ces données au moyen de procédures plus adaptées, l'intérêt de cette étude est d'avoir montré, au sein d'une même population que les régions cérébrales associées aux tâches de flexibilité étaient en réalité fortement modulées par un certain nombre de variables, une question qui a été peu abordée dans la littérature auparavant (voir cependant Sohn et al., 2000 ; Wilkinson et al., 2001).

2.1.3. LE PROCESSUS D'INHIBITION

Le contrôle inhibiteur est généralement considéré comme une des fonctions exécutives les plus importantes et des troubles d'inhibition constituent une des conséquences les plus fréquentes de lésions cérébrales (Baddeley, 1986 ; Miyake et al., 2000 ; Norman & Shallice, 1986). Différents aspects du contrôle inhibiteur peuvent être distingués, et plus particulièrement ceux empêchant l'accès à des informations non pertinentes pour la réalisation de la tâche en cours, la production de réponses prédominantes mais inappropriées, ainsi que la suppression d'informations qui sont devenues non pertinentes (Hasher et al., 1999 ; voir également Hasher, Tonev, Lustig & Zacks, 2001). La plupart des études en imagerie cérébrale fonctionnelle ayant exploré les processus d'inhibition ont utilisé différentes variantes du paradigme de Stroop et ont montré une augmentation d'activité durant la condition d'interférence (ou d'inhibition) au niveau de la région cingulaire antérieure et des régions orbito-frontales droites (Bench et al., 1993 ; Larrue et al., 1994 ; Pardo et al., 1990 ; pour des méta-analyses, voir Derrfuss et al., 2005 ; Laird et al., 2005). De plus, il existe également une augmentation d'activité au niveau des régions frontales inférieures gauches (Bush et al., 1998 ; Georges et al., 1994, Taylor et al., 1997), ainsi que dans les régions temporales et pariétales (Bush et al., 1998 ; Taylor et al., 1997). D'autres travaux utilisant des paradigmes différents impliquant soit une inhibition sémantique soit une inhibition motrice ont également montré l'implication de différentes régions se situant au niveau des régions cingulaire, frontales et pariétales (Collette et al., 2001 ; Chee et al., 2000 ; Garavan & Stein, 1999). A ce jour cependant, très peu d'études ont essayé de déterminer, au sein d'un même groupe de sujets, les régions cérébrales sous-tendant différentes tâches et/ou processus d'inhibition (voir cependant Konishi et al., 1999b ; Liu et al., 2004), et les auteurs qui se sont intéressés à cette question ne se sont positionnés par rapport à aucun cadre théorique particulier.

Par conséquent, l'intérêt de cette étude était de déterminer les substrats cérébraux associés au fonctionnement inhibiteur, indépendamment des caractéristiques exactes des tâches utilisées. Pour ce faire, nous nous sommes basés sur la proposition de Miyake et al. (2000) selon laquelle les épreuves de Stroop (Stroop, 1935), stop-signal (Logan, 1994) et antisaccades (Roberts, Hager & Heron, 1994) représentent une même fonction d'inhibition. Une analyse en conjonction sur ces trois tâches a donc été réalisée, en plus d'analyses de soustraction cognitive entre tâches expérimentales et de contrôle appariées.

Pour rappel, dans la condition d'interférence de l'épreuve de Stroop, des mots représentant des noms de couleur sont présentés visuellement. Ces mots sont écrits dans des couleurs d'encre différentes (par exemple, le mot « bleu » écrit en rouge). La tâche du sujet consiste à dénommer le plus rapidement possible la couleur de l'encre dans laquelle chaque item est présenté, ce qui nécessite d'inhiber le processus prédominant et automatisé de lecture des mots. La tâche de contrôle consiste en une dénomination de la couleur dans laquelle les items sont présentés, mais cette fois, les items représentent des mots concrets auxquels aucune couleur particulière ne peut être associée.

Durant l'épreuve de stop-signal, des mots concrets sont présentés, et un jugement vivant/non-vivant doit être effectué le plus rapidement possible. Pour certains essais (les essais d'inhibition, représentant 25% des essais de la tâche), un signal sonore était présenté après l'item à traiter, qui

signalait aux sujets de ne pas fournir de réponse. Il s'agissait donc, lors de ces essais, d'inhiber un traitement moteur (appui sur un bouton réponse) initié préalablement par la présentation de l'item à catégoriser. La tâche de contrôle consistait également en un jugement de catégorisation. Un signal sonore était de nouveau présenté dans 25% des cas, mais cette fois avant l'apparition de l'item à traiter, et donc avant l'initiation de la réponse motrice.

Finalement, dans l'épreuve d'anti-saccades, les participants devaient indiquer l'orientation d'une flèche brièvement présentée à l'extrémité gauche ou droite de l'écran. Un indice visuel (carré noir) était présenté avant l'apparition de l'item cible. Dans la condition d'inhibition, cet indice apparaissait toujours du côté opposé à celui où allait apparaître la flèche. Le sujet devait donc inhiber la réponse réflexe d'orientation du regard vers l'indice visuel afin de pouvoir traiter correctement la cible apparaissant de façon contralatérale. Au contraire, dans la condition de contrôle, l'indice visuel et l'item cible étaient présentés du même côté de l'écran.

Les résultats comportementaux indiquent des temps de réponse ralentis pour les conditions d'inhibition du Stroop et de la tâche d'anti-saccades. Par contre, les temps de réponse sont similaires pour les conditions contrôle et expérimentale du paradigme de stop-signal, ce qui confirme que les sujets ont mis en place des processus d'inhibition motrice aux essais cibles uniquement et n'ont pas volontairement ralenti leurs temps de réponse tout au long de la condition d'inhibition.

De façon surprenante, l'analyse en conjonction ne met en évidence aucune région cérébrale commune aux trois tâches d'inhibition. Cette absence de résultats ne semble pas être due à un manque de sensibilité de nos épreuves, puisque les comparaisons séparées de chaque tâche d'inhibition et de sa tâche de contrôle mettent en évidence des patterns spécifiques d'activité cérébrale. Ainsi, la condition d'inhibition de l'épreuve de Stroop est associée à une augmentation du débit sanguin cérébral au niveau du gyrus occipital moyen droit (BA 19), du gyrus temporal moyen gauche (BA 37), ainsi qu'au niveau de la région pariétale supérieure gauche (BA 7). L'inhibition d'une réponse motrice (épreuve de stop-signal) est associée à une augmentation d'activité au niveau du gyrus postcentral (BA 3) et frontal supérieur gauche (BA 9). Enfin, l'inhibition de saccades oculaires est associée au gyrus frontal moyen (BA 6 et BA 10) et inférieur (BA 45) droit (voir Figure 12 et Tableau 20).

Tableau 20. Régions cérébrales associées aux trois épreuves d'inhibition

Brain areas	Coordonnées stéréotaxiques			Z score
	x	y	z	
Epreuve de Stroop				
P(voxel) < 0.05, non corrigé pour comparaisons multiples				
Gyrus occipital moyen D (BA 19)	48	-85	4	4.12
Gyrus temporal moyen G (BA 21)	-53	-18	-19	3.83
Cortex pariétal supérieur G (BA 7)	-20	-67	57	3.34
Tâche de stop-signal				
P(cluster) < 0.05, corrigé pour comparaisons multiples				
Gyrus postcentral G (BA 3)	-42	-23	53	4.17
Tâche d'antisaccade				
P(cluster) < 0.05, corrigé pour comparaisons multiples				
Gyrus frontal moyen D (BA 10)	34	53	12	4.60
Gyrus frontal moyen D (BA 6)	30	4	40	4.25
Gyrus frontal inférieur D (BA 45)	64	18	10	3.93

G = hémisphère gauche; D = hémisphère droit. x, y, z (in mm) réfèrent aux coordonnées dans l'espace de Talairach (Talairach and Tournoux, 1988).

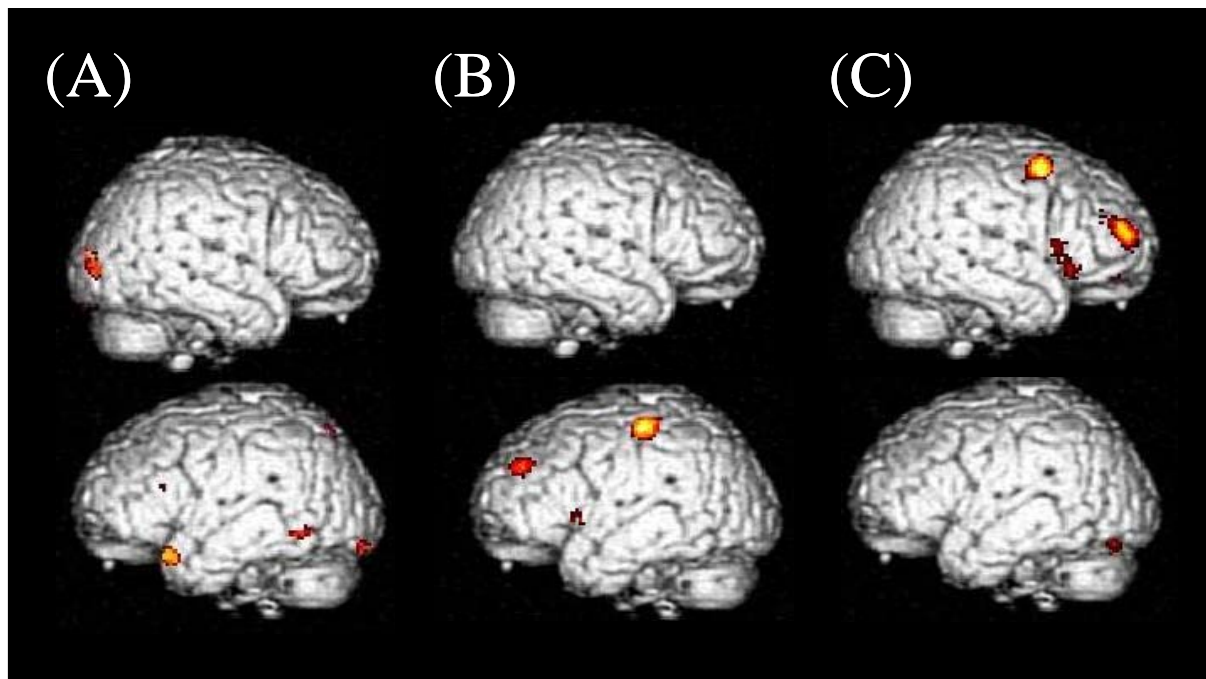


Figure 12. Activité cérébrale observée durant (a) l'épreuve de Stroop, (b) l'épreuve de Stop-signal, (c) la tâche d'antisaccades.

La comparaison individuelle de chaque tâche d'inhibition à sa tâche de référence a mis en évidence très peu de régions cérébrales. Ainsi, à l'épreuve de Stroop, le processus d'inhibition est associé uniquement à des régions postérieures (occipitales et temporales moyennes, ainsi que la région pariétale supérieure), mais pas à des régions frontales. Une augmentation d'activité dans ces régions postérieures en association avec la condition d'inhibition du Stroop a été décrite à plusieurs reprises dans la littérature (voir notamment Laird et al., 2005). L'absence d'activité dans les régions frontales apparaît plus surprenante. Une explication pourrait être l'utilisation d'une tâche de contrôle qui induit un recours à minima aux processus inhibiteurs. En effet, lors de la tâche de contrôle, des mots n'induisant aucune couleur particulière ont été présentés dans différentes encres, et la tâche du sujet consistait à dénommer la couleur de l'encre. Par rapport à des protocoles utilisant comme tâches de référence des stimuli non lexicaux (par exemple, carrés ou séries de signes de couleur ; Bench et al., 1993 ; Brown et al., 1999 ; George et al., 1994 ; Ruff et al., 2001 ; Taylor et al., 1997), notre tâche de contrôle a pu quand même mettre en jeu à minima une inhibition du processus de lecture. Cependant, d'autres études ont également utilisé des items lexicaux comme contrôle (Banich et al., 2000a ; Milham et al., 2001, 2002 ; Taylor et al., 1997) et ont mis en évidence un minimum d'activité préfrontale (bien que cette activité apparaisse assez faible dans l'étude de Taylor et al., ayant également utilisé la TEP). Par ailleurs, l'inhibition d'une réponse motrice est associée à une augmentation d'activité au niveau du gyrus postcentral. A notre connaissance, peu d'études (voir cependant Rubia et al., 2001, 2003) ont tenté de déterminer les régions cérébrales sous-tendant ce type de processus d'inhibition au moyen de l'épreuve de stop-signal. Cependant, aucune activité n'a été mise en évidence dans cette étude au niveau du gyrus frontal inférieur, une région classiquement associée à la réalisation de l'épreuve de Go/No-go (e.g. Durston et al., 2002 ; Gravan et al., 2002 ; Garavan & Stein, 1999 ; Konishi et al., 1999b), et les résultats obtenus ne répliquent pas non plus ceux précédemment mis en évidence par l'équipe de Rubia (régions préfrontales dorsolatérales et inférieures, régions pariétales, cortex cingulaire antérieur et noyau caudé). En effet, le seul foyer d'activité associé à la suppression d'un mouvement déjà initié se situe au niveau de la région postcentrale, une région somesthésique impliquée notamment dans le traitement des informations proprioceptives concernant la position des membres (Gazzaniga, Ivry & Mangun, 1998). Finalement,

la région frontale moyenne (BA 6) que nous mettons en évidence dans la condition d'anti-saccades a effectivement été précédemment associée à la réalisation de mouvements oculaires de ce type, mais pas aux mouvements de type « prosaccade » (Ettinger et al., 2005 ; O'Driscoll et al., 1995).

La question principale de cette étude concernait l'existence de régions cérébrales impliquées dans le fonctionnement inhibiteur, quelque soit le type de tâche administré. Les résultats obtenus semblent indiquer qu'il n'existe aucune région cérébrale commune aux différentes tâches d'inhibition utilisées dans cette étude, contrairement à ce qui a été observé pour les processus de mise à jour et de flexibilité. Ces données s'accordent avec l'hypothèse selon laquelle le fonctionnement inhibiteur ne représenterait pas un processus unitaire, mais qu'il existerait une série de processus inhibiteurs pouvant être clairement distingués les uns des autres. Dans ce contexte, Dempster et Corkill (1999a,b) ont proposé de distinguer entre processus d'inhibition perceptive, motrice et linguistique. Par ailleurs, Nigg (2000) a suggéré de faire une distinction entre des processus d'inhibition de type automatique et contrôlé. Plus récemment, Friedman et Miyake (2004) ont montré que la résistance à l'interférence proactive est un processus distinct de l'inhibition de réponses prédominantes et d'items distracteurs.

Il apparaît toutefois surprenant qu'une série d'épreuves supposées sous-tendre un même processus cognitif (l'inhibition, sur base de l'interprétation de Miyake et al., 2000) ne possède aucune base neuronale commune. Deux explications plausibles (et non mutuellement exclusives) à cette absence de résultats semblent toutefois pouvoir être avancées à ce jour. Tout d'abord, le processus cognitif d'inhibition pourrait ne pas dépendre d'une (ou de plusieurs) régions cérébrales spécifiques, mais plutôt s'exprimer en termes de modulations au sein du réseau cérébral nécessaire à la réalisation de la tâche. Ces modulations viseraient à augmenter l'activité des régions associées aux processus à mettre en jeu, et diminueraient celles sous-tendant le processus prédominant mais inadéquat pour la tâche en cours. Par ailleurs, il convient de souligner que cette étude a été réalisée au moyen de la TEP, qui n'est pas la technique la plus appropriée à l'exploration des bases cérébrales du fonctionnement inhibiteur, étant donné la durée temporelle très brève de ce type d'événement. L'absence de régions communes aux trois tâches d'inhibition pourrait provenir d'un signal trop faible dans chacune de ces tâches que pour être mis en évidence aux seuils statistiques utilisés. Par conséquent, il conviendrait de tenter de reproduire les résultats de cette étude au moyen de l'IRMf. En effet, cette dernière technique possède de meilleures capacités de résolution temporelle, plus à même de détecter des processus transitoires d'inhibition, et permet également d'évaluer les relations que des régions cérébrales établissent entre elles, selon le contexte expérimental (interactions psychophysiologiques ; Friston, Buechel, Fink, Morris, Rolls & Dolan, 1997).

2.2. L'UNITÉ ET LA DIVERSITÉ DES SUBSTRATS CÉRÉBRAUX DE DIFFÉRENTS PROCESSUS EXÉCUTIFS ¹⁷

Les études décrites dans le chapitre précédent se sont intéressées aux substrats cérébraux communs et spécifiques à différentes tâches supposées évaluer un même processus exécutif (respectivement, les processus de mise à jour, flexibilité et inhibition). Nous avons poursuivi cette série de travaux en tentant de distinguer cette fois les régions communes à ces trois processus exécutifs (analyse en conjonction) de celles spécifiquement liées à un processus, à l'exclusion des deux autres (analyses en interaction). Chacun de ces trois processus a été exploré au moyen d'études distinctes, présentées dans le chapitre précédent. Etant donné la nature multidéterminée des tâches exécutives, l'utilisation simultanée de plans d'analyses statistiques en conjonction et en interaction devrait permettre une meilleure caractérisation des régions cérébrales qui sont à la fois communes et spécifiques à ces différents processus exécutifs.

Afin de répondre à ces questions, nous avons ré-analysé de façon globale les résultats décrits dans les sections 2.1.1, 2.1.2 et 2.1.3. Pour rappel, le processus de mise à jour a été évalué au moyen d'épreuves de *running span* pour des consonnes, des mots et des sons. Le processus exécutif de flexibilité a été évalué au moyen d'épreuves d'alternance pour des opérations arithmétiques, de la catégorisation verbale et de la catégorisation visuelle. Finalement, le processus exécutif d'inhibition a été exploré au moyen de l'épreuve de Stroop et de la tâche d'antisaccades¹⁸.

L'analyse en conjonction a montré que des modifications de l'activité cérébrale communes aux trois processus exécutifs se situent au niveau du gyrus pariétal supérieur gauche, dans une région relativement proche du précunéus (BA 7), ainsi qu'au niveau du sillon intrapariétal droit (Tableau 21 et Figures 13-14). De plus, une augmentation de l'activité cérébrale a également été observée, à un seuil significatif plus faible, au niveau du gyrus frontal moyen gauche (BA 9 et BA 10/46), ainsi qu'au niveau du gyrus frontal inférieur gauche (BA 45).

Tableau 21. Analyse en conjonction sur les processus exécutifs de mise à jour, flexibilité et inhibition.

Régions cérébrales	Coordonnées stéréotaxiques			Z score
	X	y	z	
<i>P</i> (voxel) < 0.05, corrigé pour les comparaisons multiples				
Cortex pariétal supérieur G (BA 7)	−18	−69	51	5.87
	−14	−62	51	5.16
Sillon intrapariétal D	38	−43	39	5.54
<i>P</i> (voxel) < 0.001, non corrigé pour les comparaisons multiples				
Gyrus frontal moyen G (BA 9 et BA 10/46)	−59	11	27	4.34
	−44	45	16	3.69
Gyrus frontal inférieur G(BA 45)	−59	20	16	4.12

G = hémisphère gauche; D = hémisphère droit. x, y, z (in mm) réfèrent aux coordonnées dans l'espace de Talairach (Talairach and Tournoux, 1988).

¹⁷ Les données reprises dans ce chapitre ont été publiées sous la référence: Collette F., Van der Linden M., Laureys S., Del Fiore G., Degueldre C., Delfiore G., Luxen A., Salmon E. (2005b). Exploring the unity and diversity of the neural substrates of executive functioning. *Human Brain Mapping*, 25, 409-423

¹⁸ Le paradigme d'inhibition « stop-signal » n'a pas été inclus dans cette analyse. En effet, cette épreuve présentait les intercorrélations les plus faibles avec les autres tâches dans l'étude de Miyake et al. (2000).

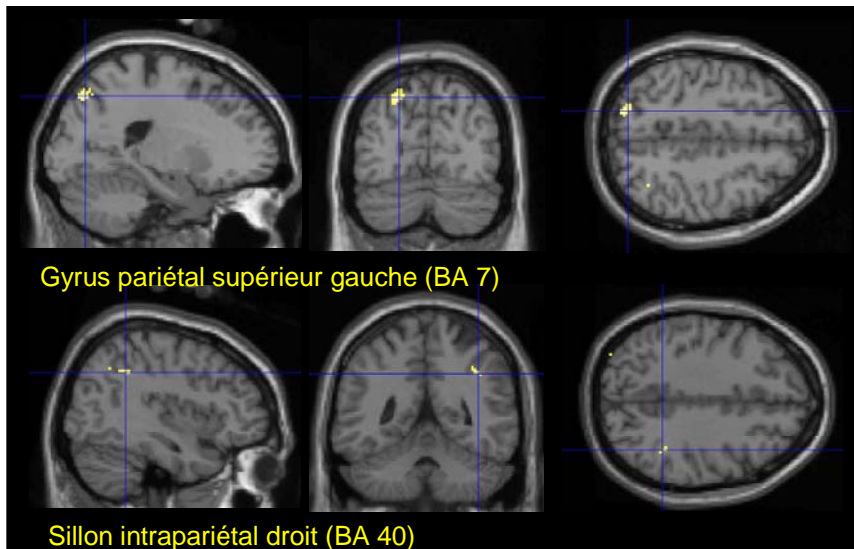


Figure 13. Activité cérébrale observée dans l'analyse en conjonction pour les 8 tâches exécutives (par comparaison à leurs épreuves de contrôle). Les régions avec une augmentation significative du DSCr sont surimposées sur une coupe MRI pondérée en T1 dans un espace stéréotaxique standard (Talairach & Tournoux, 1988). Les coupes coronales se situent respectivement à 69 et 43 mm en arrière de la commissure antérieure, et les coupes transverses se situent respectivement à 51 et 39 mm du plan de référence.

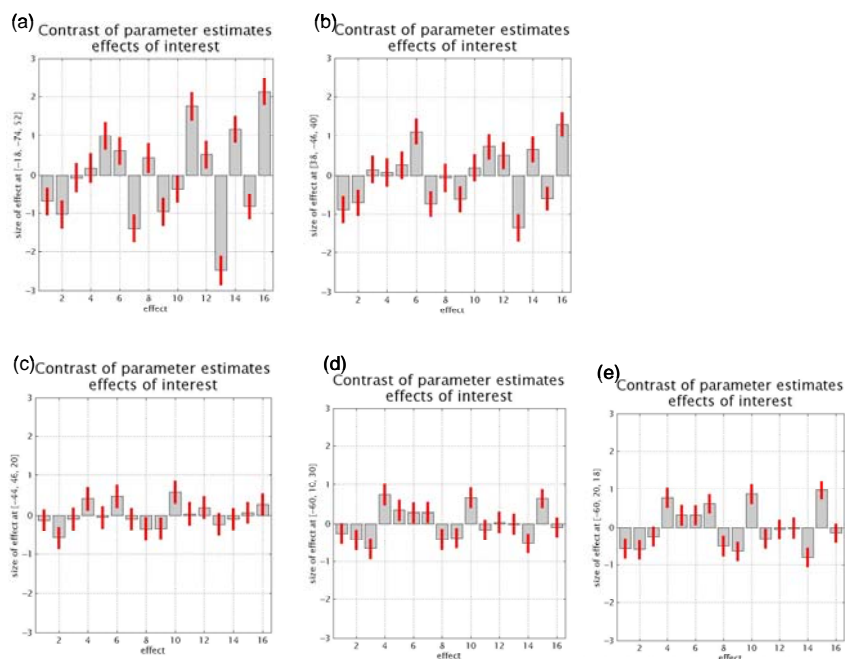


Figure 14. Plots de l'activité cérébrale relative des régions mises en évidence dans l'analyse en conjonction des 3 processus exécutifs. a: cortex pariétal supérieur gauche (BA 7), b: sillon intrapariétal droit; c: gyrus frontal moyen gauche (BA 46), d: gyrus frontal moyen gauche (BA 10), e: gyrus frontal inférieur gauche (BA 45). Les coordonnées de chaque voxel sont indiquées sur l'axe Y (coordonnées MNI). Les tâches cognitives sont représentées sur l'axe X (1-3: tâches contrôle des mise à jour; 4-6: tâches expérimentales de mise à jour; 7-9: tâches contrôle de flexibilité, 10-12: tâches expérimentales de flexibilité, 13-14: tâches contrôle d'inhibition, 15-16: tâches expérimentales d'inhibition).

Un second objectif de cette étude concernait l'identification des régions cérébrales associées de façon spécifique à chacun des trois processus exécutifs. Par conséquent, des analyses en interaction ont été réalisées afin d'isoler les régions cérébrales montrant une augmentation plus importante du débit sanguin cérébral régional pour une de ces trois fonctions, à l'exclusion des deux autres. La comparaison des tâches impliquant le processus de mise à jour par rapport aux tâches impliquant le processus de flexibilité a mis en évidence une augmentation de l'activité cérébrale au niveau du sillon frontal supérieur droit (BA 6), du cortex frontopolaire gauche (BA 10), et du sillon frontal inférieur droit (BA 10). De plus, par comparaison au processus d'inhibition, la fonction de mise à jour dépend spécifiquement de l'activité du sillon intrapariétal gauche et du gyrus frontopolaire. Des régions cérébrales spécifiques au processus de flexibilité existent uniquement par rapport au processus d'inhibition, et ces régions se situent au niveau du sillon intrapariétal gauche. Finalement, les régions spécifiques au processus d'inhibition, par opposition au processus de mise à jour, se situent au niveau du gyrus orbitofrontal droit (BA 11), tandis que, par rapport au processus de flexibilité, ces régions se situent au niveau du gyrus frontal moyen/supérieur gauche (BA 10). Ces résultats sont présentés dans les Tableaux 22-24 et la Figure 15.

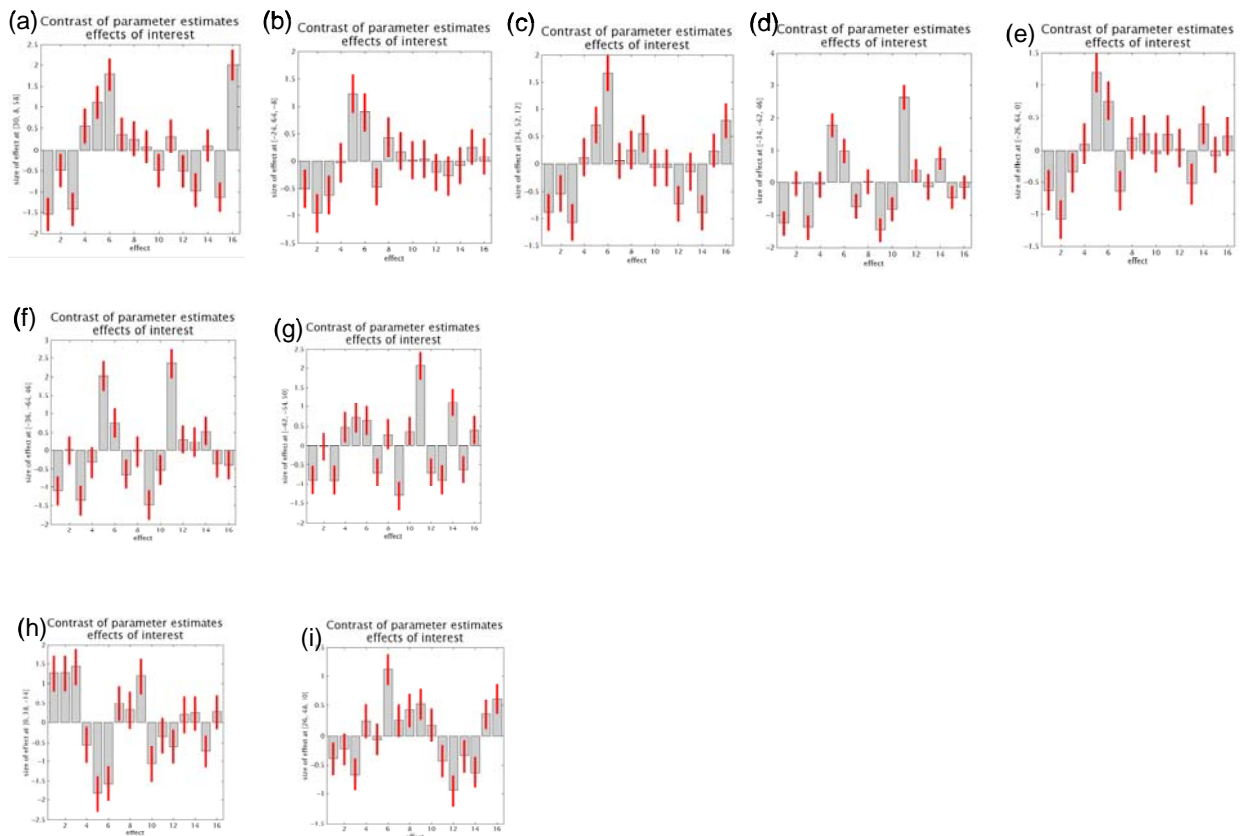


Figure 15. Plots de l'activité cérébrale relative dans les 16 épreuves cognitives. 1ère ligne: régions cérébrales plus actives dans le processus de mise à jour par rapport à la flexibilité (a-c) et l'inhibition (d-e); 2ème ligne: régions cérébrales plus actives dans le processus de flexibilité par rapport au processus d'inhibition (f-g); 3ème ligne: régions cérébrales plus actives dans le processus d'inhibition par rapport à la mise à jour (h) et à la flexibilité (i). Les coordonnées de chaque voxel sont indiquées sur l'axe Y (coordonnées MNI). Les tâches cognitives sont représentées sur l'axe X (1-3: tâches contrôle des mise à jour; 4-6: tâches expérimentales de mise à jour, 7-9: tâches contrôle de flexibilité, 10-12: tâches expérimentales de flexibilité, 13-14: tâches contrôle d'inhibition, 15-16: tâches expérimentales d'inhibition).

Tableau 22. Analyses en interaction: régions cérébrales plus actives pour le processus de mise à jour par comparaison aux processus de flexibilité et d'inhibition : [(mise à jour – contrôle) – (flexibilité – contrôle)] et [(mise à jour – contrôle) – (inhibition – contrôle)].

Régions cérébrales	Coordonnées stéréotaxiques			Z score
	X	y	z	
(A) Mise à jour vs. flexibilité				
<i>P(cluster) < 0.05, corrigé pour comparaisons multiples</i>				
Sillon frontal supérieur D (BA 6)	30	10	53	4.66
Gyrus frontopolaire G (BA 10)	−24	62	−10	4.17
Sillon frontal inférieur D (BA 10)	34	51	9	4.22
(B) Mise à jour vs. inhibition				
<i>P(voxel) < 0.05, corrigé pour comparaisons multiples</i>				
Sillon intraparietal G	−34	−58	45	5.17
<i>P(cluster) < 0.05, corrigé pour comparaisons multiples</i>				
Gyrus frontopolaire G (BA 10)	−26	62	−3	3.91

G = hémisphère gauche; D = hémisphère droit. x, y, z (in mm) réfèrent aux coordonnées dans l'espace de Talairach (Talairach and Tournoux, 1988).

Tableau 23. Analyses en interaction: régions cérébrales plus actives pour le processus de shifting par comparaison aux processus de mise à jour et d'inhibition: [(flexibilité – contrôle) – (mise à jour – contrôle)] et [(flexibilité – contrôle) – (inhibition – contrôle)].

Régions cérébrales	Coordonnées stéréotaxiques			Z score
	X	y	z	
(A) Flexibilité vs. mise à jour				
(B) Flexibilité vs. inhibition				
P(cluster) < 0.05, corrigé pour comparaisons multiples				
Sillon intraparietal G	-36	-60	45	4.37
	-42	-50	52	3.53

G = hémisphère gauche; D = hémisphère droit. x, y, z (in mm) réfèrent aux coordonnées dans l'espace de Talairach (Talairach and Tournoux, 1988).

Tableau 24. Analyses en interaction: régions cérébrales plus actives pour le processus d'inhibition par comparaison aux processus de mise à jour et de flexibilité: [(inhibition – contrôle) – (mise à jour – contrôle)] et [(inhibition – contrôle) – (flexibilité – contrôle)].

Régions cérébrales	Coordonnées stéréotaxiques			Z score
	X	y	z	
(A) Inhibition vs. mise à jour				
<i>P(voxel) < 0.05, corrigé pour comparaisons multiples</i>				
Gyrus orbitofrontal D (BA 11)	0	36	-14	4.79
(C) Inhibition vs. flexibilité				
<i>P(cluster) < 0.05, corrigé pour comparaisons multiples</i>				
Gyrus frontal moyen/supérieur D (BA 10)	26	47	7	4.38

G = hémisphère gauche; D = hémisphère droit. x, y, z (in mm) réfèrent aux coordonnées dans l'espace de Talairach (Talairach and Tournoux, 1988).

L'objectif de cette étude était d'examiner l'unité et la diversité des substrats cérébraux sous-tendant différents processus exécutifs (la mise à jour, la flexibilité et l'inhibition). Chacun de ces processus a été évalué au moyen de plusieurs tâches, ce qui permet de considérer les résultats obtenus comme relativement indépendants des caractéristiques idiosyncrasiques des tâches utilisées. Ces résultats supportent clairement l'hypothèse d'une unité et d'une diversité de processus neuronaux sous-tendant le fonctionnement exécutif, ainsi qu'il a été précédemment montré au niveau cognitif (Miyake et al., 2000). En effet, l'unité de ces processus est attestée par l'existence de régions cérébrales associées à l'ensemble des épreuves administrées. Par ailleurs, l'existence de régions

associées uniquement à un des trois processus est en accord avec la présence de spécificités au sein des régions intervenant lors de la réalisation de différentes tâches exécutives. Ces deux aspects seront successivement discutés dans les paragraphes suivants.

L'observation des résultats obtenus au moyen des différentes études présentées dans la section 2.1 semble déjà indiquer une certaine spécificité des régions cérébrales associées à différents processus exécutifs : la mise à jour dépend d'un réseau cérébral antéro-postérieur, la flexibilité du sillon intrapariétal, et aucune région n'apparaît commune aux différentes tâches d'inhibition. Cette spécificité a été confirmée au moyen des analyses en interaction réalisées dans la présente étude. Ainsi, l'activité du cortex frontopolaire gauche (BA 10) est associée de façon beaucoup plus spécifique au processus de mise à jour qu'aux deux autres processus exécutifs. Cette région a en effet été retrouvée de façon quasi systématique dans les différentes études ayant exploré le processus de mise à jour (Collette et al., 2007d ; Salmon et al., 1996 ; Van der Linden et al., 1999). En accord avec la proposition de Burgess et al. (2005), l'activité de cette région a été interprétée comme reflétant des processus de coordination entre l'activité des régions responsables du traitement des items présentés tout au long de la tâche et de celles responsables de la modification continue des représentations internes. Le sillon intrapariétal gauche est associé plus spécifiquement au processus de flexibilité par rapport au processus d'inhibition, et cette région semble également plutôt faire intervenir le processus de mise à jour que d'inhibition. Une activité au niveau du sillon intrapariétal a été fréquemment observée dans des tâches de flexibilité (Dove et al., 2000 ; Nagahama et al., 2001 ; Sohn et al., 2000), et également lors de paradigmes de double tâche (Collette et al., 2005a). Une caractéristique commune à nos tâches de flexibilité et de mise à jour est que, contrairement aux épreuves d'inhibition, elles nécessitent une division de l'attention à minima (entre opérations de stockage et de traitement de l'information pour les épreuves de mise à jour, et entre différents programmes cognitifs devant être simultanément maintenus en mémoire pour les tâches de flexibilité). Par conséquent, cette région pourrait être impliquée des processus responsables de la division des ressources attentionnelles. En accord avec cette hypothèse, il a également été proposé que cette région intervienne dans des processus d'alternances nécessaires au maintien actif simultané d'informations visuelles et auditives (Garavan, Ross, Li & Stein, 2000 ; Kübler, Murphy, Kaufman, Stein & Garavan, 2003). Finalement, le gyrus orbitofrontal droit (BA 11) et le gyrus frontal moyen/supérieur droit (BA 10) sont associés de façon plus spécifique aux processus d'inhibition qu'aux processus de mise à jour et de flexibilité. Ces résultats sont en accord avec des études précédentes qui ont utilisé différentes variantes de l'épreuve de Stroop (Bench et al., 1993 ; Bush et al., 1998 ; George et al., 1994 ; Larrue et al., 1994 ; Pardo et al., 1990 ; Taylor et al., 1997). Cependant, les processus cognitifs exacts sous-tendus par ces régions n'apparaissent pas clairement, et n'ont pas nécessairement été discutés dans ces études.

Par ailleurs, nous avons mis en évidence un certain nombre de régions qui, sur base de notre plan expérimental, peuvent être considérées comme sous-tendant des processus cognitifs communs aux épreuves de mise à jour, de flexibilité et d'inhibition. En effet, une analyse en conjonction sur l'ensemble des tâches expérimentales montre une augmentation d'activité au niveau du cortex pariétal supérieur gauche et du sillon intrapariétal droit. On observe également une augmentation d'activité, mais de plus faible amplitude, au niveau du gyrus frontal moyen et inférieur gauche. Ces résultats sont compatibles avec une conceptualisation du fonctionnement exécutif en terme d'interrelations entre les régions cérébrales antérieures et postérieures (Collette & Van der Linden, 2002b ; D'Esposito & Grossman, 1996 ; Fuster, 1993 ; Morris, 1994ab ; Weinberger, 1993). De plus, nos résultats soulignent le rôle primordial des régions pariétales dans le fonctionnement exécutif.

Miyake et al. (2000) ont proposé qu'une caractéristique clé du fonctionnement exécutif soit la nécessité d'inhiber certaines informations. En accord avec cette proposition, le sillon intrapariétal droit pourrait être impliqué dans l'attention sélective portée aux stimuli pertinents pour la tâche en cours, ainsi qu'à la suppression de l'information non pertinente (voir par exemple Coull & Frith, 1998 ; Wojciulik & Kanwisher, 1999). En effet, une augmentation d'activité dans cette région a été rapportée lors de la réalisation d'épreuves d'attention visuelle dans lesquelles des items distracteurs étaient

présentés simultanément à l'item cible, tandis que le peu d'études n'ayant rapporté aucune implication de cette région ne présentaient pas d'informations distractrices (Corbetta et al., 1995 ; Le, Pardo & Hu, 1998 ; Rees, Frackowiak & Frith, 1997). Dans leur ensemble, ces études suggèrent donc que le sillon intrapariétal joue un rôle général dans l'attention visuelle sélective (voir également Corbetta & Shulman, 2002 ; Imaruoka, Yanagida & Miyauchi, 2003). Plus généralement, l'activité de cette région pourrait être reliée à un processus amodal d'attention sélective vers l'information pertinente pour la tâche en cours et la suppression des stimuli non pertinents, nos différentes épreuves exécutives nécessitant tant des traitements auditifs et linguistiques que visuels. Nous avons également mis en évidence une augmentation d'activité associée à ces trois processus exécutifs au niveau du cortex pariétal supérieur gauche (BA 7). L'alternance entre tâches et l'intégration de traits pourraient constituer une explication adéquate à l'activité de cette région. En effet, les tâches exécutives sont plus complexes que leurs tâches de référence appariées, et par conséquent la réalisation de ces épreuves nécessite des alternances fréquentes entre les différentes sous-composantes des tâches, ou également l'intégration de certaines de ces sous-composantes. Ainsi par exemple, les tâches de mise à jour nécessitent d'alterner entre des aspects de stockage ou de traitement, tout en intégrant les différentes informations de façon séquentielle. En accord avec cette hypothèse, plusieurs études ont montré une augmentation d'activité cérébrale dans cette région lors de tâches d'alternance entre du matériel verbal et visuel (Dove et al., 2000 ; Gurd et al., 2002), ainsi que lors de diverses tâches attentionnelles qui nécessitent l'intégration de traits (Corbetta et al., 1995 ; Le et al., 1998 ; Wojciulik & Kanwisher, 1999). Ces nécessités d'alternance et d'intégration pourraient être combinées en un « set attentionnel » qui maintiendrait ou supprimerait les représentations en mémoire de travail lors de la réalisation de tâches exécutives (Corbetta & Shulman, 2002).

L'analyse en conjonction a également montré que des régions préfrontales latérales moyennes et inférieures interviennent lors de la réalisation des différentes épreuves exécutives, bien que leur implication apparaisse moindre que celle des régions pariétales. Ces régions ont été associées à toute une série de processus exécutifs divers (pour des revues, Collette & Van der Linden, 2002b ; Collette et al., 2006), ce qui confirme leur rôle très général dans les processus cognitifs de haut niveau. Selon Owen (2000), le cortex préfrontal ventrolatéral sélectionnerait l'information durant les tâches exécutives, et le cortex préfrontal dorsolatéral aurait un rôle de gestion de ces informations. Plus récemment, Smith, Marshuetz et Geva (2002 ; voir également Wager & Smith, 2003) ont proposé qu'une des fonctions du cortex préfrontal dorsolatéral concerne le codage temporel des représentations à traiter. En effet, toutes les tâches nécessitant le ré-ordonnancement d'une séquence temporelle ou le maintien en mémoire de l'ordre temporel vont mettre en jeu ces régions. Dans ce contexte, Fuster (2001) et Koechlin et al. (2003) ont également suggéré que les régions préfrontales moyennes seraient impliquées dans la gestion et l'organisation temporelle des processus cognitifs nécessaires pour réaliser la tâche en cours. Ainsi, le cortex préfrontal serait impliqué dans l'organisation temporelle nécessaire à la sélection et à l'initiation des différents processus cognitifs qui doivent être réalisés en accord avec les règles et buts de la tâche, tandis que les régions pariétales seraient impliquées dans la mise en œuvre de sets attentionnels responsables de la réactivation et de la suppression des contenus de la mémoire de travail nécessaires à la réalisation de la tâche exécutive (Kübler et al., 2003). Cette interprétation du rôle des régions préfrontales est consistante avec la proposition de Miyake et al. (2000) selon laquelle un des processus cognitif commun aux trois fonctions exécutives serait la sélection et le contrôle des informations contextuelles relatives au but de la tâche en cours.

En conclusion, cette étude a permis de clairement mettre en évidence l'existence de substrats cérébraux communs et spécifiques à une série de processus exécutifs, répliquant ainsi au niveau neuronal l'unité et la diversité du fonctionnement exécutif mises précédemment en évidence au niveau cognitif (Miyake et al., 2000). Les résultats obtenus sous-tendent une conceptualisation du fonctionnement exécutif en terme de réseau cérébral distribué au niveau des régions corticales antérieures et postérieures, et soulignent l'importance des régions pariétales lors de la réalisation de tâches exécutives.

Les études décrites dans les sections 2.1 et 2.2 ont porté sur l'exploration des bases cérébrales des trois processus exécutifs identifiés par Miyake et al. (2000). Nous avons poursuivi l'exploration des substrats cérébraux du fonctionnement exécutif en nous intéressant à deux autres fonctions qui ont été clairement distinguées d'un point de vue théorique (Baddeley, 1996) : la coordination de tâches doubles et les capacités d'inhibition. Etant donné que les capacités de coordination de tâches doubles semblent dépendre de toute une série de variables qui ne sont que partiellement identifiées (type de matériel, différences entre stockage et traitement, recouvrement temporel entre les tâches,...), nous avons utilisé une seule épreuve expérimentale et nous avons sélectionné les tâches de référence de façon à contrôler strictement un certain nombre d'effets confondant susceptibles d'expliquer certaines incohérences mises en évidence dans les études précédentes sur ce thème. Par ailleurs, comme toute une série de données (principalement cognitives) amènent à considérer que l'inhibition ne représente pas un processus unitaire, mais qu'il existerait en réalité toute une série de processus d'inhibition distincts, notre intérêt s'est porté sur l'exploration des régions cérébrales sous-tendant le processus d'inhibition sémantique. En effet, à ce jour, les études en imagerie cérébrale ont principalement investigué les processus d'inhibition perceptive, motrice, ou la résolution de l'interférence.

2.3. EXPLORATION DES SUBSTRATS CÉRÉBRAUX DU PROCESSUS DE COORDINATION DE TÂCHES DOUBLES ¹⁹

Les nombreux travaux ayant exploré les régions cérébrales sous-tendant la coordination de tâches doubles ont mis en évidence des résultats assez contradictoires. Ainsi, ce processus de coordination a parfois été associé à une augmentation d'activité dans les régions préfrontales (D'Esposito et al., 1995 ; Herath et al., 2001) tandis que d'autres études n'ont mis en évidence aucune région spécifique à ce processus et en ont conclu qu'il dépendait en réalité d'une activité plus élevée des régions intervenant déjà lors de la réalisation isolée de chaque tâche, ou d'interactions plus importantes entre les différentes régions impliquées par ces tâches (Adcock et al., 2000 ; Bunge et al., 2000 ; Klingberg, 1998 ; Smith et al., 2001). Une explication à ces résultats divergents pourrait toutefois résider en l'utilisation de tâches recrutant ou non l'intervention de processus exécutifs déjà lors de leur réalisation isolée. En effet, les études n'ayant observé aucune augmentation d'activité dans les régions frontales lors de la réalisation simultanée des deux tâches montraient déjà une implication de ces régions lors de la réalisation des tâches simples.

Par conséquent, nous avons décidé de ré-explore les substrats cérébraux sous-tendant ce processus de gestion des tâches doubles en utilisant comme tâches isolées des épreuves de discrimination auditive et visuelle, ces tâches faisant intervenir principalement des aires de traitement sensoriel, et surtout ne mettant pas en jeu d'activité préfrontale lors de leur réalisation isolée. Cette procédure devrait permettre de formellement déterminer si la gestion de tâches doubles implique une activité supplémentaire au niveau des régions préfrontales, ou uniquement une augmentation d'activité dans les régions postérieures déjà impliquées par la réalisation isolée des tâches. De plus, un autre objectif de cette étude était de déterminer si les processus d'intégration de l'information dépendent de régions cérébrales distinctes de celles associées aux processus de coordination. En effet, plusieurs auteurs ont distingué, à un niveau cognitif, les processus nécessitant de combiner l'information en provenance de différentes sources en une représentation unique de ceux responsables du traitement simultané (sans nécessité d'intégration) de différents type d'informations (Baddeley, 2000 ; Yee, Hunt & Pellegrino, 1991 ; voir cependant Emerson & Miyake, 1999). Les processus d'intégration ont précédemment été associés à l'activité du gyrus frontal supérieur et moyen droit, ainsi qu'à l'hippocampe antérieur gauche (Mitchell et al., 2000 ; Prabhakaran et al., 2000).

Le plan expérimental se compose de cinq conditions : une ligne de base, une épreuve de discrimination auditive, une épreuve de discrimination visuelle, une double tâche, et une épreuve d'intégration. Les stimuli visuels consistent en la présentation d'une croix dans la partie supérieure, centrale ou inférieure de l'écran. Les stimuli auditifs consistent en sons graves, moyens ou aigus. La procédure générale pour ces différentes conditions est la suivante (voir Figure 16). Tout d'abord un point de fixation est présenté, suivi de l'item cible, consistant en la présentation simultanée d'une croix et d'un son. Le point de fixation est alors de nouveau présenté pour une durée aléatoire, suivi par un indice visuel ou auditif (croix centrale ou son d'intensité moyenne) qui va indiquer, dans la condition de double tâche, pour quel type d'item le sujet doit fournir une réponse. La réponse à fournir consiste en un appui sur un de deux bouton réponses.

¹⁹ Cette étude a été publiée sous la référence: Collette F., Olivier L., Van der Linden M., Laureys S., C. Deguedre, Delfiore G., Luxen A., Salmon E. (2005a). Involvement of both prefrontal and inferior parietal cortex in dual task performance. *Cognitive Brain Research*, 24, 237-251.

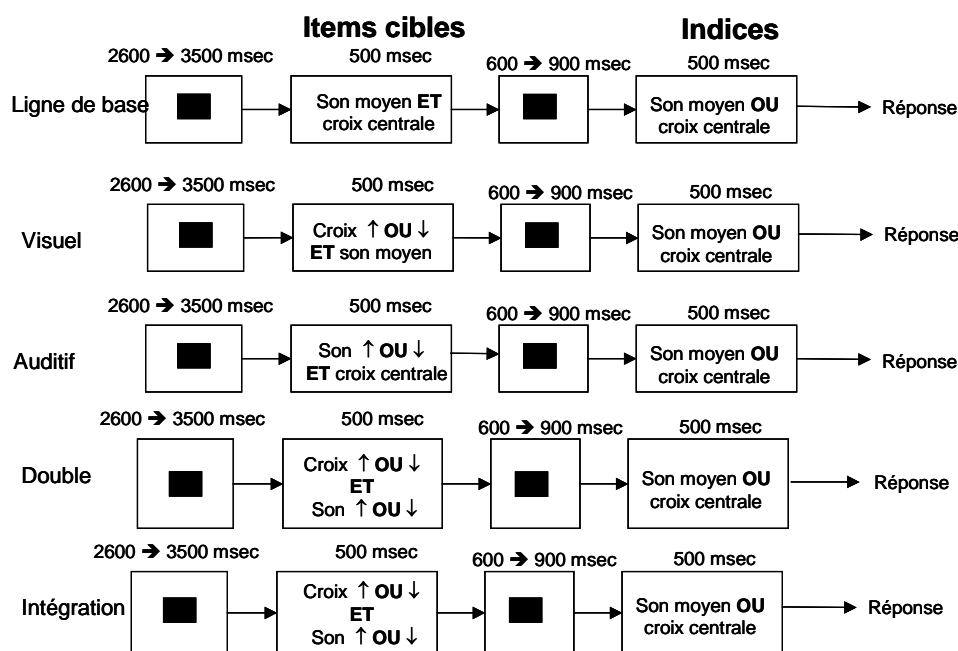


Figure 16. Illustration des différentes conditions expérimentales

Dans la condition « ligne de base », les items cibles consistent en la présentation simultanée de croix centrales et de sons d'intensité moyenne, la réponse du sujet consistant en un appui aléatoire sur une des deux clés-réponses. Les items cibles de la tâche de discrimination visuelle se composent d'un son d'intensité moyenne associé à la présentation d'une croix dans la partie inférieure ou supérieure de l'écran. La réponse à fournir concerne l'endroit d'apparition de la croix. En ce qui concerne la tâche de discrimination auditive, les items consistent en la présentation d'une croix centrale, associée à un son d'intensité grave ou aiguë. La tâche du sujet consiste cette fois à indiquer l'intensité du son. La condition de double tâche consiste en un traitement simultané de l'information auditive et visuelle. Les items cibles sont des sons graves ou aigus, et des croix présentées dans la partie inférieure ou supérieure de l'écran. En fonction de l'indice présenté (croix centrale ou son moyen), la réponse à fournir portera sur la catégorisation d'un des deux items cibles présentés. Afin de fournir cette réponse, le sujet doit simultanément traiter et maintenir temporairement en mémoire les deux types d'information (visuelle et auditive). Finalement, dans la condition d'intégration, une procédure similaire à celle de la condition de double tâche est utilisée. Cette fois cependant, les sujets doivent intégrer les deux informations sensorielles simultanément présentées en une représentation unique afin de décider si ces informations sont congruentes ou non (une information congruente sera par exemple un son aigu et une croix présentée dans la partie supérieure, toutes les deux allant « vers le haut »).

Le plan expérimental utilisé est un plan en soustraction cognitive. Dans un premier temps, les conditions de discrimination visuelle et auditive ont été comparées entre elles, ainsi qu'à la ligne de base afin de déterminer les régions cérébrales associées à ces processus de discrimination, et d'exclure toute participation des régions frontales à ces processus. Ensuite, les patterns d'activité cérébrale observés dans les conditions de coordination de tâches doubles et d'intégration ont été séparément comparés à ceux obtenus dans les tâches de discrimination. Finalement, l'activité cérébrale spécifiquement associée à chacun de ces processus exécutifs a été déterminée en comparant directement les tâches de coordination et d'intégration.

Les résultats comportementaux sont les suivants. Tout d'abord, comme attendu, il existe une augmentation des temps de réponse de la ligne de base aux tâches de discrimination, ainsi que de ces dernières aux tâches exécutives. De plus, les temps de réponse sont plus longs pour la condition de

double tâche que pour la tâche d'intégration. En ce qui concerne le nombre de réponses correctes, les seules différences observées sont entre la tâche d'intégration et les tâches de discrimination.

Les données d'imagerie cérébrale ont mis en évidence que les tâches de discrimination visuelle et auditive sont associées à des régions postérieures connues pour leur implication dans les traitement perceptifs (voir Tableaux 25, 26, 27). De plus, l'activité de ces régions a tendance à diminuer lors de la réalisation des conditions de double tâche et d'intégration (voir Figure 18). Il convient finalement de souligner qu'aucune région préfrontale n'a été mise en évidence lors de la réalisation de ces tâches de discrimination visuelle et auditive.

Tableau 25. Régions cérébrales avec une augmentation significative du DSCr dans les tâches de discrimination vs. la ligne de base

Régions cérébrales	Coordonnées stéréotaxiques			Z score
	x	y	z	
(A) discrimination visuelle vs ligne de base				
<i>P(voxel) < .001, non corrigé pour comparaisons multiples</i>				
Gyrus occipital supérieur et moyen D (BA 19)	38	-69	22	3.31
	42	-70	29	3.68
Gyrus pariétal supérieur D et G (BA 7)	16	-56	45	3.47
	18	-58	53	3.60
	-20	-61	55	3.36
(B) discrimination auditive vs ligne de base				
<i>P(voxel) < .001, non corrigé pour comparaisons multiples</i>				
Gyrus temporal supérieur/moyen D (BA 21/22)	61	-25	0	3.09
	66	-27	1	3.18
	69	-29	3	3.11
G = hémisphère gauche; D = hémisphère droit. x, y, z (in mm) réfèrent aux coordonnées dans l'espace de Talairach (Talairach and Tournoux, 1988).				

Tableau 26. Régions cérébrales avec une augmentation significative du DSCr dans la tâche de discrimination auditive vs. visuelle

Régions cérébrales	Coordonnées stéréotaxiques			Z score
	x	y	z	
	<i>P</i> (voxel) < .001, non corrigé pour comparaisons multiples			
Gyrus angulaire D (BA 39)	42	-72	28	3.83
Gyrus occipital moyen D (BA 19)	40	-87	17	3.72
Gyrus pariétal supérieur D (BA 7)	24	-58	40	3.61
Gyrus fusiforme D (BA 20)	36	-28	-25	3.82
	36	-30	-19	3.41

G = hémisphère gauche; D = hémisphère droit. *x*, *y*, *z* (in mm) réfèrent aux coordonnées dans l'espace de Talairach (Talairach and Tournoux, 1988).

Tableau 27. Régions cérébrales avec une augmentation significative du DSCr dans la tâche de discrimination visuelle vs. auditive

Régions cérébrales	Coordonnées stéréotaxiques			Z score
	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	
<i>P</i> (voxel) < .001, non corrigé pour comparaisons multiples				
Gyrus temporal supérieur D (BA 22)	69	−23	−1	3.41
Gyrus occipital inférieur G et D (BA 18)	−32	−84	−3	3.53
	−30	−95	−2	3.61
	34	−91	0	4.37
G = hémisphère gauche; D = hémisphère droit. <i>x</i> , <i>y</i> , <i>z</i> (in mm) réfèrent aux coordonnées dans l'espace de Talairach (Talairach and Tournoux, 1988).				

G = hémisphère gauche; D = hémisphère droit. *x*, *y*, *z* (in mm) réfèrent aux coordonnées dans l'espace de Talairach (Talairach and Tournoux, 1988).

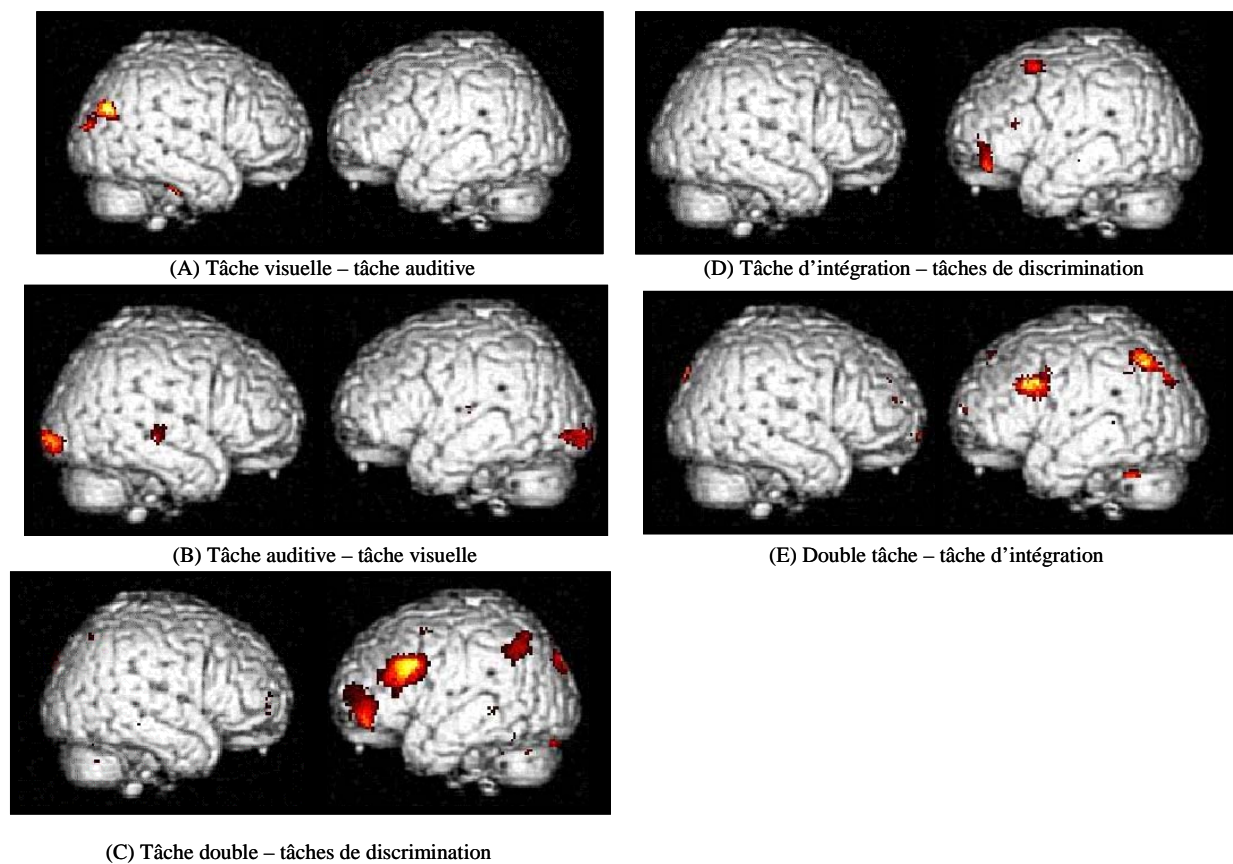


Figure 17. Augmentation du DSCr durant la comparaison de nos différentes conditions expérimentales. Les régions cérébrales sont présentées sur un cerveau standard correspondant à l'espace stéréotaxique de la SPM99 (valeurs *p* non corrigées <.001).

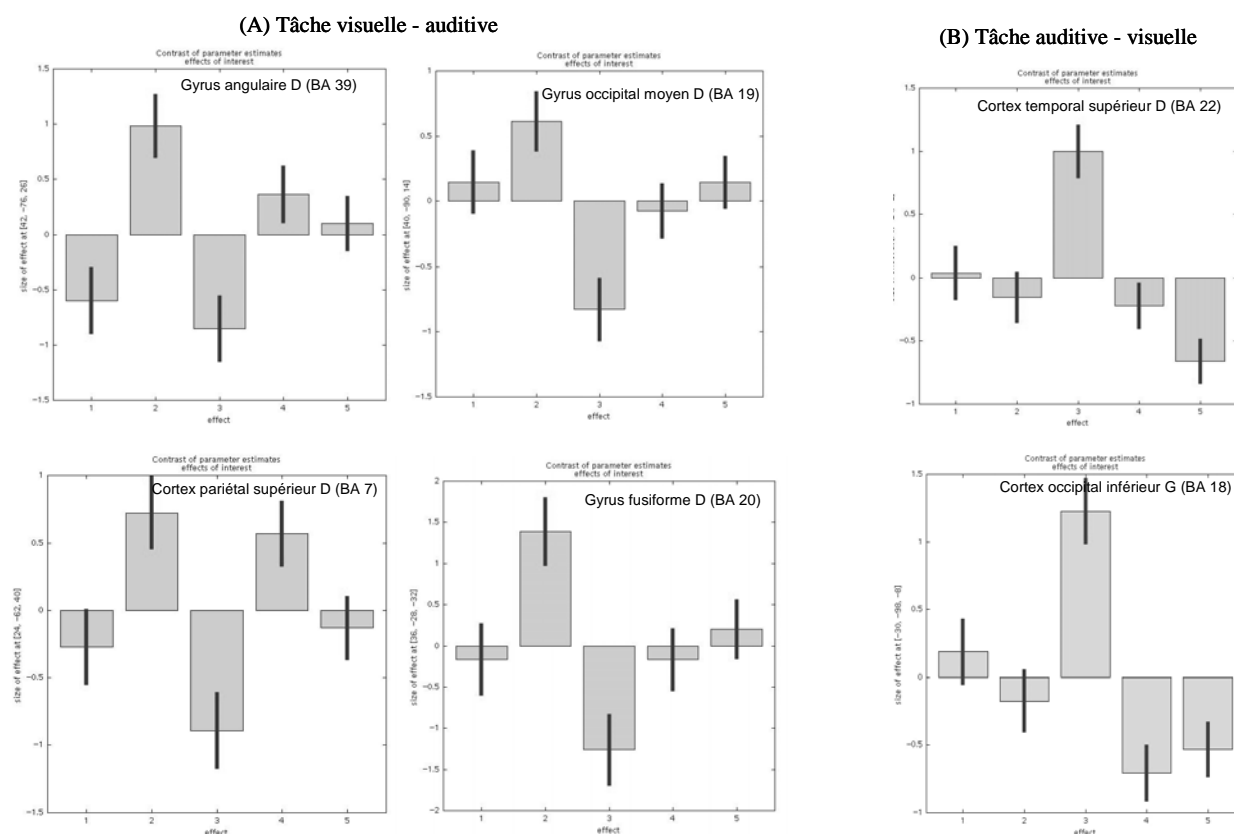


Figure 18. Plots de l'activité cérébrale relative, dans les 5 tâches cognitives, pour les voxels significativement plus actifs (A) dans la tâche de discrimination visuelle et (B) dans la tâche de discrimination auditive. Les coordonnées de chaque voxel sont indiquées sur l'axe Y (coordonnées MNI) et les tâches cognitives sont représentées sur l'axe X (1 = ligne de base, 2 = discrimination visuelle, 3 = discrimination auditive, 4 = tâche double, 5 = tâche d'intégration).

Des augmentations d'activité cérébrale associées à la réalisation de la tâche double, par rapport aux épreuves de discrimination, ont été observées au niveau de différentes régions préfrontales : le sillon frontal inférieur (BA 9/46), le cortex préfrontal antérieur (BA 10 et 11/47), le gyrus frontal moyen postérieur (BA 6), le sillon intrapariétal gauche (BA 40), et le cervelet (Figure 17 et Table 28A ; voir Figure 19 pour une présentation graphique de ces résultats). La comparaison directe des conditions « tâche double » et « tâche d'intégration » montrent des foyers spécifiques d'activité lors de la coordination de tâches doubles au niveau du sillon frontal inférieur gauche (BA 44/45) et au niveau du cortex pariétal inférieur gauche (BA 40) (Table 28B et Figure 17 ; voir Figure 20 pour une présentation graphique de ces résultats).

Tableau 28. Régions cérébrales présentant une augmentation significative du DSCr lorsque la condition de coordination de tâches doubles est comparée aux tâches de discrimination et à la tâche d'intégration.

Régions cérébrales	Coordonnées stéréotaxiques			Z score
	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	
(A) Tâche double vs tâches de discrimination				
<i>P</i> (voxel) < .05, corrigé pour comparaisons multiples				
Sillon frontal inférieur G (BA 9/46)	-38	17	23	5.90**
	-46	21	27	6.13*
	-51	15	27	5.50**
Cortex préfrontal antérieur G (BA 10 et BA 11/47)	-48	48	-6	5.15***
	-46	45	1	4.79*
Gyrus frontal moyen postérieur G (BA 6)	-28	6	46	5.34*
Gyrus pariétal inférieur (BA 40) / sillon intrapariétal G	-40	-54	38	5.10**
	-46	-58	42	4.85*
Cervelet G	-6	-84	-18	5.35*
(B) Tâche double vs tâche d'intégration				
<i>P</i> (voxel) < .05, corrigé pour comparaisons multiples				
Gyrus frontal inférieur G (BA 44/45)	-32	15	21	5.65**
Cortex pariétal inférieur G (BA 40)	-53	-58	45	4.70**
G = hémisphère gauche; D = hémisphère droit. <i>x</i> , <i>y</i> , <i>z</i> (in mm) réfèrent aux coordonnées dans l'espace de Talairach (Talairach and Tournoux, 1988).* indique les régions cérébrales significatives pour l'analyse en effet fixe à <i>p</i> <.05 corrigé, **pour l'analyse en effet aléatoire à <i>p</i> < .001 non corrigé et *** à <i>p</i> < .05 corrigé.				

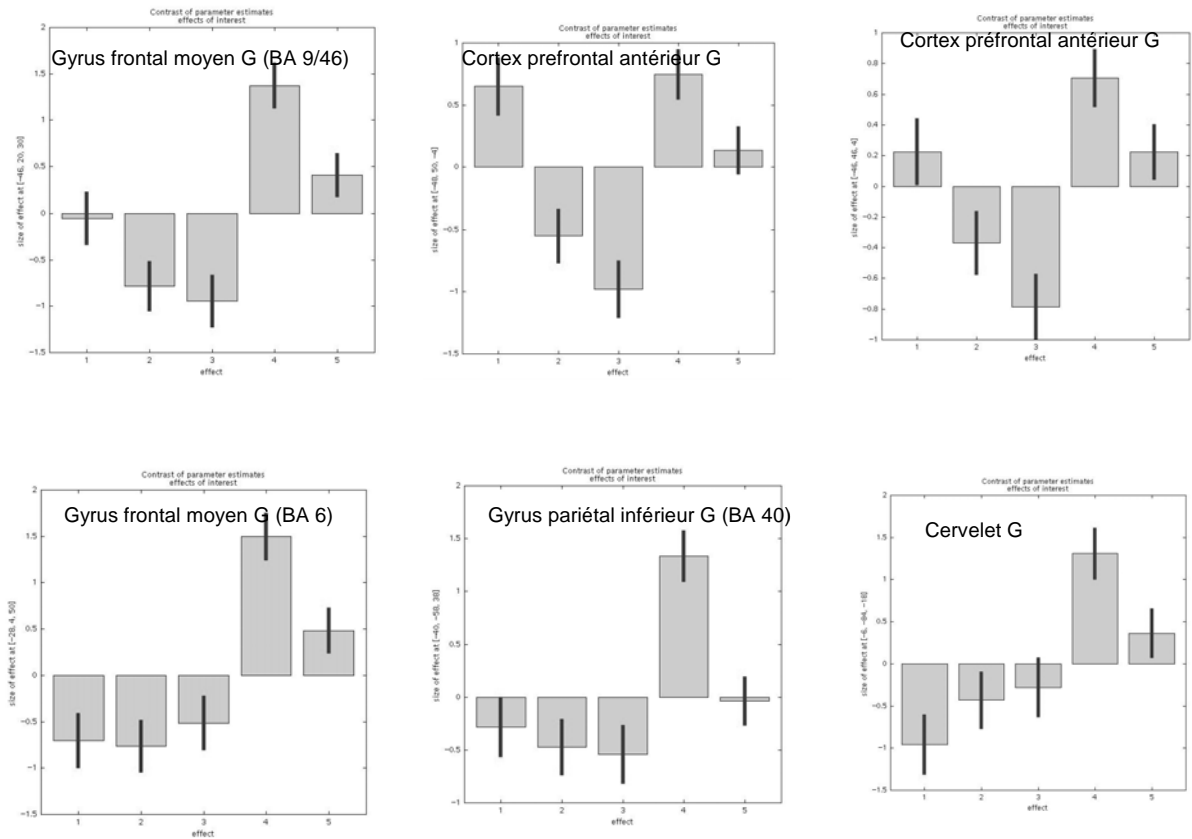


Figure 19. Plots de l'activité cérébrale relative, dans les 5 tâches cognitives, pour les voxels significativement plus actifs durant la tâche double que durant les tâches de discrimination. Les coordonnées de chaque voxel sont indiquées sur l'axe Y (coordonnées MNI) et les tâches cognitives sont représentées sur l'axe X (1 = ligne de base, 2 = discrimination visuelle, 3 = discrimination auditive, 4 = tâche double, 5 = tâche d'intégration).

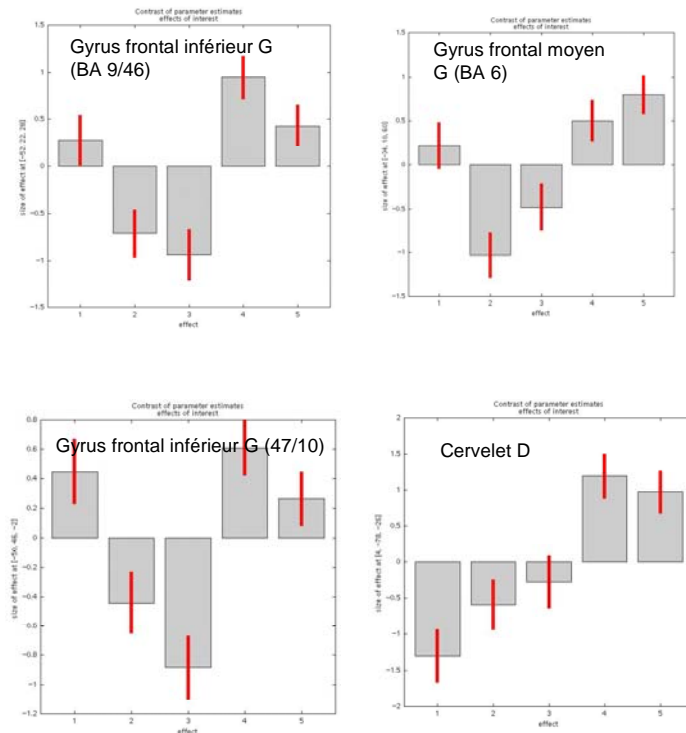


Figure 20. Plots de l'activité cérébrale relative, dans les 5 tâches cognitives, pour les voxels significativement plus actifs durant la tâche d'intégration que durant les tâches de discrimination. Les coordonnées de chaque voxel sont indiquées sur l'axe Y (coordonnées MNI) et les tâches cognitives sont représentées sur l'axe X (1 = ligne de base, 2 = discrimination visuelle, 3 = discrimination auditive, 4 = tâche double, 5 = tâche d'intégration).

La comparaison de l'activité cérébrale dans la condition d'intégration par rapport aux tâches de discrimination montre une augmentation de l'activité cérébrale au niveau du gyrus préfrontal antérieur (BA 47/10) et du gyrus frontal moyen (BA 6), ainsi qu'au niveau du sillon frontal inférieur gauche (BA 45 et BA 9/46) (Tableau 29 et Figure 17). L'analyse graphique de ces résultats montre en réalité que, si l'activité de ces régions n'apparaît pas lors des tâches de discrimination, elle est cependant déjà présente dans la condition de tâche double (Figure 21). Cette analyse est confirmée par le contraste « condition de tâche double *versus* condition d'intégration » qui ne met en évidence aucune région cérébrale spécifique au processus d'intégration.

Tableau 29. Régions cérébrales présentant une augmentation significative du DSCr lorsque la tâche d'intégration est comparée aux tâches de discrimination.

Régions cérébrales	Coordonnées stéréotaxiques			Z score
	x	y	z	
<i>P</i> voxel < .001, non corrigé pour comparaisons multiples				
Gyrus frontal inférieur G (BA 45)	-44	28	17	3.48**
Sillon frontal inférieur G (BA 9/46)	-51	23	25	3.85*
	-51	15	27	3.39*
Gyrus frontal moyen postérieur G (BA 6)	-34	12	55	4.39**
Gyrus préfrontal antérieur G (BA 47/10)	-51	42	-11	3.28***
	-50	44	-4	3.63**

G = hémisphère gauche; D = hémisphère droit. x, y, z (in mm) réfèrent aux coordonnées dans l'espace de Talairach (Talairach and Tournoux, 1988).* indique les régions cérébrales significatives pour l'analyse en effet fixe à $p < .05$ corrigé, ** pour l'analyse en effet aléatoire à $p < .001$ non corrigé et *** à $p < .05$ corrigé.

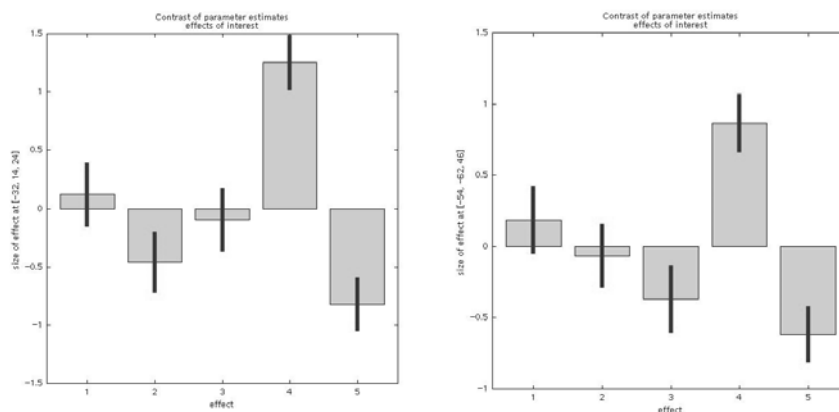


Figure 21. Plots de l'activité cérébrale relative, dans les 5 tâches cognitives, pour les voxels significativement plus actifs durant la tâche double que durant la tâche d'intégration. Les coordonnées de chaque voxel sont indiquées sur l'axe Y (coordonnées MNI) et les tâches cognitives sont représentées sur l'axe X (1 = ligne de base, 2 = discrimination visuelle, 3 = discrimination auditive, 4 = tâche double, 5 = tâche d'intégration).

Finalement, l'observation des Tableaux 29 et 30 montre un important recouvrement des régions impliquées dans la coordination et l'intégration d'informations. Par conséquent, la dernière analyse avait pour but de mettre formellement en évidence des régions cérébrales communes à ces deux types de processus. Des foyers d'activité cérébrale communs aux deux tâches apparaissent effectivement au niveau du gyrus frontal moyen postérieur gauche (BA 6 ; $x = -34$; $y = 12$, $z = 55$; Z score = 5.07) et, à un seuil moins significatif, au niveau du gyrus frontal moyen droit (BA 46 ; $x = 55$, $y = 32$, $z = 19$; Z score = 3.36) et du cervelet ($x = -4$, $y = -75$, $z = -15$; Z score = 3.80).

L'objectif principal de cette étude était de déterminer si le processus de coordination de tâches doubles dépendait spécifiquement de l'activité de régions préfrontales (e.g. D'Esposito et al., 1995 ; Herath et al., 2001) ou d'une activité accrue des régions déjà impliquées lors de la réalisation isolée de chacune des tâches (Adcock et al., 2000 ; Bunge et al., 2000 ; Klingberg, 1998 ; Smith et al., 2001). Afin de répondre à cette question, nous nous sommes préalablement assurés que la réalisation isolée de nos tâches simples n'impliquait aucune activité préfrontale²⁰. Les résultats obtenus soutiennent l'hypothèse d'une intervention spécifique des régions préfrontales lorsqu'il s'agit de coordonner des informations en provenance de différentes sources. Cependant, contrairement à D'Esposito et al. (1995), nous n'avons pas observé une augmentation d'activité uniquement au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral, mais bien au sein d'un large réseau cérébral antéropostérieur.

Il apparaît cependant peu probable que l'ensemble des régions mises en évidence soit impliqué dans un processus de gestion de deux activités concurrentes, d'autant plus que certaines de ces régions interviennent également lorsque des processus d'intégration d'informations diverses sont mis en jeu. Ainsi, le sillon frontal inférieur (BA 9/46) est associé à ces deux types de processus. L'implication de cette région a également été rapportée lors de réalisation des tâches de manipulation (Collette et al., 1999a ; D'Esposito et al., 1999a ; Postle et al., 1999) et de mise à jour (Schumacher et al., 1996 ; Smith et al., 1996) de l'information, ainsi que lors d'épreuves de flexibilité (Rogers et al., 2000). Dans leur ensemble, ces résultats suggèrent que cette région pourrait être associée à la manipulation coordonnée de différents stimuli. Les autres régions frontales impliquées à la fois dans la coordination

²⁰ Il convient de signaler que l'activité des régions impliquées lors de la réalisation isolée des tâches de discrimination auditive et visuelle diminue lors de leur réalisation simultanée. Une interprétation plausible à ce pattern d'activité pourrait être une modulation des processus sensoriels par la difficulté de la tâche. En d'autres termes, plus la tâche deviendrait exigeante en ressources de traitement pour des processus cognitifs de haut niveau, moins de ressources seraient disponibles pour des processus sensoriels élémentaires (voir également Lavie, 2005)

de tâches doubles et l'intégration d'information sont le cortex frontal moyen postérieur (BA 6) et le cortex préfrontal antérieur (BA 10/47). La région préfrontale antérieure a été précédemment associée à des processus de sélection dans des situations relativement complexes (Collette et al., 2001), tandis que des processus de récapitulation ont été attribués à la région BA 6 (Awh et al., 1996 ; Paulesu, Frith & Frackowiak, 1993). Ce type de processus semble effectivement intervenir lors de la réalisation de nos tâches de coordination et d'intégration.

Le gyrus frontal inférieur gauche (BA 44/45) et le cortex pariétal inférieur gauche (BA 40) apparaissent par contre associés au processus de coordination de tâches doubles, mais pas au processus d'intégration d'informations. Une fonction de résolution de l'interférence a été fréquemment attribuée à cette région frontale (voir par exemple D'Esposito et al., 1999b). Dans notre étude, lors de la réalisation simultanée des tâches de discrimination visuelle et auditive, deux possibilités de réponses étaient associées à chaque clé-réponse (une possibilité concernait les items visuels et l'autre les items auditifs), ce qui n'était pas le cas lors de la condition d'intégration. L'activité de cette région pourrait donc s'interpréter en terme de résolution de l'interférence au moment de la sélection de la réponse. Le gyrus pariétal inférieur gauche pourrait quant à lui être impliqué dans des processus de flexibilité attentionnelle nécessaires au maintien actif simultané d'informations visuelles et auditives (Garavan et al., 2000 ; Kübler et al., 2003), ou à des processus attentionnels mettant en relation des représentations sensorielles externes aux représentations motrices adéquates (Corbetta & Shulman, 2002). De nouveau, ces deux processus s'appliquent uniquement au processus de coordination de double tâches puisque l'information auditive et visuelle est combinée en une représentation unique dans la tâche d'intégration, et que la réponse est fournie indépendamment de l'indice.

De façon assez surprenante, aucune activité cérébrale n'apparaît spécifiquement associée aux processus d'intégration de l'information, alors que des études précédentes indiquent l'intervention de la région hippocampique antérieure gauche et du cortex préfrontal médial droit (BA 10) lors de la mise en œuvre de ces processus (Mitchell et al., 2000 ; Prabhakaran et al., 2000). La tâche d'intégration que nous avons utilisée se caractérisait par une charge mnésique minimale, contrairement à ces deux études, ce qui pourrait expliquer, au moins en partie, ces résultats divergents. Cependant, étant donné que les régions cérébrales mises en évidence pour la tâche d'intégration correspondent globalement à celles impliquées par la coordination de tâches doubles, nous pourrions faire l'hypothèse que notre tâche d'intégration se caractérise essentiellement par des processus similaires à ceux impliqués par la coordination de tâches doubles, c'est à dire la manipulation coordonnée d'items qui doivent être intégrés ou gardés ségrévés.

Finalement, si nos résultats indiquent que la gestion des tâches doubles dépend de l'activité de régions cérébrales spécifiques, ils ne permettent de rendre totalement compte de la raison des divergences de résultats obtenus par les études précédentes s'étant intéressées à cette question. Ainsi, une explication plausible concernerait le recouvrement des informations à traiter, et par conséquent la nécessité d'alterner entre la réalisation des deux tâches (Klingberg, 1998). En effet, selon le paradigme utilisé, les deux items peuvent être présentés simultanément ou à un intervalle plus ou moins distant. Herath et al. (2001) ont ainsi montré qu'un recouvrement important lors de la présentation des items est associé à une augmentation d'activité du gyrus frontal inférieur droit, et que cette augmentation d'activité est clairement distincte de celle spécifique à la réalisation de la tâche double. Par ailleurs, la réalisation de deux tâches en succession, par comparaison à leur réalisation simultanée, va s'accompagner d'une activité cérébrale au niveau d'une région préfrontale latérale gauche ainsi qu'au niveau du sillon intrapariétal bilatéral (Dreher & Grafman, 2003). Nous observons effectivement une implication d'une région proche de celle associée par Herath et al. à l'augmentation de l'interférence durant la gestion des tâches doubles, alors que nos deux conditions expérimentales se caractérisent par un recouvrement important des traitements auditifs et visuels liés à la tâche.

2.4. LES SUBSTRATS CÉRÉBRAUX ASSOCIÉES AUX PROCESSUS D'INHIBITION SÉMANTIQUE ²¹

Le contrôle inhibiteur est considéré comme un processus exécutif fondamental (Baddeley, 1986 ; Norman et Shallice, 1986 ; Miyake et al., 2000). Toute une série de données ont cependant amené à considérer que l'inhibition se compose en réalité d'une série de sous-processus distincts (voir par exemple, Friedman & Miyake, 2004 ; Nigg, 2000). Si de nombreux travaux en imagerie cérébrale ont porté sur les substrats cérébraux de l'inhibition, la majorité de ces études se sont intéressées à des processus d'inhibition perceptive (et ont principalement utilisé le paradigme de Stroop), d'inhibition motrice (au moyen d'épreuve de type Go/No-go) et à la résolution de l'interférence. L'épreuve prototypique d'inhibition perceptive, l'épreuve de Stroop, fait intervenir la région cingulaire antérieure, la région orbitofrontale droite, les régions frontales inférieures, et également des régions temporales et pariétales (pour des méta-analyses, voir Laird et al., 2005 ; Derrfuss et al., 2005). La suppression de réponses motrices dépend quant à elle principalement de régions situées à droite, comprenant le gyrus frontal moyen et inférieur et le gyrus supramarginal (pour une méta-analyse, voir Buchsbaum et al., 2005), et la résolution de l'interférence dépend du cortex préfrontal latéral inférieur (D'Esposito et al., 1999b ; Jonides et al., 1998).

Cependant, une seule étude à ce jour s'est spécifiquement intéressée aux processus d'inhibition sémantique. Nathaniel-James, Fletcher et Frith (1997) ont utilisé l'épreuve de Hayling (Burgess & Shallice, 1996b) qui consiste à compléter des phrases dont le dernier mot est absent, mais est fortement contraint par le contexte, soit par le mot attendu soit par un mot ne présentant aucun rapport avec le reste de la phrase. Ces auteurs ont montré que, par rapport à une tâche impliquant uniquement la lecture de phrases, tant l'initiation que la suppression de réponses attendues entraînent une augmentation du débit sanguin cérébral régional au niveau de l'operculum frontal gauche (BA 45) et de la région cingulaire antérieure droite (BA 32). Toutefois, aucune région cérébrale n'est apparue spécifiquement associée aux processus d'inhibition d'une réponse sémantique. Cette absence de résultat pourrait provenir de la procédure utilisée dans cette étude. En effet, chaque phrase (tant dans la condition d'initiation que d'inhibition) restait affichée à l'écran durant six secondes, ce qui a laissé un laps de temps assez important, suite à la production de chaque réponse, pendant lequel les processus cognitifs des sujets n'étaient pas contrôlés.

Par conséquent, l'objectif de la présente étude était de ré-examiner les régions cérébrales impliquées dans les conditions d'initiation et d'inhibition de l'épreuve de Hayling, en modifiant la procédure utilisée par Nathaniel-James et al. (1997) afin de maximiser l'intervention des processus inhibiteurs lors de la condition de suppression. Ainsi, pour chaque condition, la phrase restait affichée à l'écran uniquement jusqu'à la production de la réponse.

Pour rappel, l'épreuve de Hayling a été construite afin d'évaluer la capacité à empêcher la production d'une réponse sémantique fortement induite par le contexte. Plus précisément, dans cette étude, quatre conditions expérimentales distinctes ont été administrées : (1) **Repos** yeux fermés ; (2) **Lecture** à voix haute du dernier mot de chaque phrase ; (3) **Initiation de la réponse attendue**, c'est-à-dire production d'un mot complétant adéquatement une phrase dont le dernier mot est absent, mais est facilement prédictible sur base du contexte ; (4) **Suppression de la réponse attendue**, c'est-à-dire, production d'un mot n'ayant aucun rapport avec le sens de la phrase dont le dernier mot est absent mais est facilement prédictible. Afin de s'assurer que des processus d'inhibition globalement

²¹ Cette étude a été publiée sous la référence : Collette F., Van der Linden M., Delfiore G., Degueldre C., Salmon E. (2001). The functional anatomy of inhibition processes investigated with the Hayling task. *Neuroimage*, 13, 258-267.

similaires ont effectivement été mis en œuvre chez tous les sujets lors de la réalisation de cette dernière condition, des exemples de stratégie amenant à une réponse satisfaisante mais ne mettant pas en jeu de processus inhibiteurs²² ont été présentés, et il a été explicitement demandé aux sujets d'éviter l'utilisation systématique de telles stratégies.

Les données comportementales indiquent des temps de réponse plus lents pour la condition de suppression que pour la condition d'initiation. En ce qui concerne les données d'imagerie cérébrale, il apparaît, ainsi que déjà mis en évidence par Nathaniel-James et al. (1997), une augmentation du débit sanguin cérébral régional de la condition de lecture à la condition d'initiation au niveau de l'operculum frontal gauche (BA 45/47) (Tableau 30 et Figure 22B). Par ailleurs, la condition de suppression, par rapport à la condition d'initiation, entraîne une augmentation d'activité au niveau du gyrus frontal moyen de façon bilatérale (BA 9, BA 46 et BA 10), ainsi que dans la partie antérieure du gyrus frontal inférieur (BA 47, de façon bilatérale). Des foyers d'activation sont également observés au niveau du gyrus frontal inférieur gauche (BA 45) et du gyrus orbitofrontal gauche (BA 11) (Tableau 31 et Figure 22C). Finalement, des analyses de corrélation montrent que la vitesse de réponse dans la condition d'inhibition est corrélée au métabolisme cérébral du gyrus frontal moyen (BA 10 et BA 8/9, de façon bilatérale) et médian (BA 6/8) ainsi qu'au niveau de la région pariétale supérieure (BA 7) et du cunéus gauche (BA 19) (Table 32).

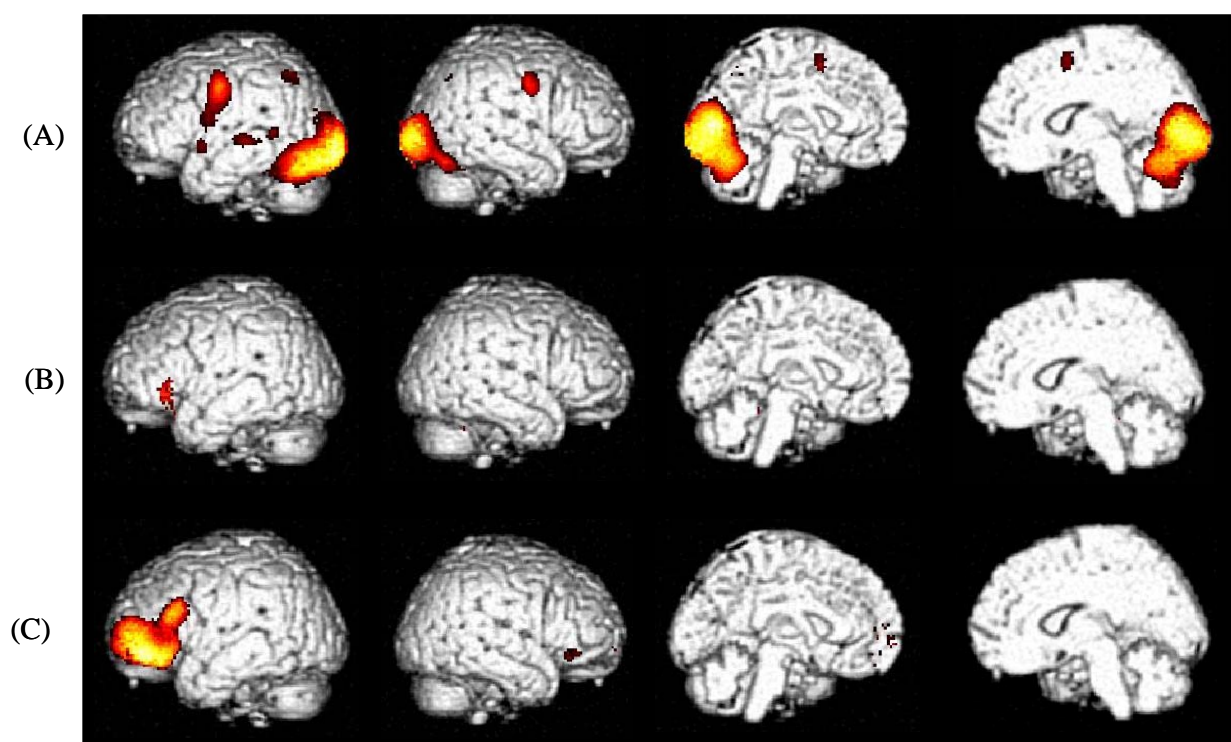


Figure 22. Activité cérébrale observée (A) durant la tâche de lecture par rapport à une condition de repos; (B) durant la condition d'initiation par rapport à la lecture; (C) durant la condition d'inhibition par rapport à la condition d'initiation. Les activités sont présentées sur un cerveau standard correspondant à l'espace stéréotaxique de la SPM99 (valeurs p corrigées $<.05$).

²² Telles que nommer un objet de la pièce, ou répondre en fournissant le mot associé à la phrase précédente.

Tableau 30. Comparaison de la condition d'initiation à la condition de lecture

Régions cérébrales	Coordonnées stéréotaxiques			T value
	x	y	z	
<i>P</i> (voxel) <0.001, non corrigé pour comparaisons multiples				
Gyrus frontal inférieur G (BA 45/ 47)	-52	22	-18	3.69
	-54	24	-6	3.63
	-56	26	4	3.38

G = hémisphère gauche; D = hémisphère droit. *x*, *y*, *z* (in mm) réfèrent aux coordonnées dans l'espace de Talairach (Talairach and Tournoux, 1988).

Tableau 31. Comparaison de la condition d'inhibition à la condition d'initiation

Régions cérébrales	Coordonnées stéréotaxiques			T value
	x	y	z	
Effet fixe. <i>P</i> (voxel) <0.001, avec corrections pour comparaisons multiples				
Gyrus frontal moyen G (BA 9)	-32	20	32	5.34
	-44	22	22	6.43
	-52	22	26	5.92
Gyrus frontal moyen G (BA 46)	-54	30	26	4.96
	-40	38	18	4.94
	-46	40	10	5.66
Gyrus frontal moyen G (BA 10)	-42	46	-4	7.85
	-36	50	10	6.54
	-34	58	4	6.86
	-30	64	10	6.36
Gyrus frontal moyen D (BA 10)	38	66	-2	4.73
Gyrus frontal inférieur G (BA 45)	-44	24	2	5.46
	-50	34	4	5.31
	-36	26	-8	5.90
Gyrus frontal inférieur G (BA 47)	-50	30	-2	5.93
	-44	42	-8	7.46
	Gyrus frontal inférieur D (BA 47)	60	36	-10
Gyrus orbitofrontal G (BA 11)	-28	52	-20	5.43
Effet aléatoire. <i>P</i> (voxel) <0.001, avec corrections pour comparaisons multiples				
Gyrus frontal moyen G (BA 9)	-32	16	30	14.52
Gyrus frontal moyen G (BA 10)	-38	44	-4	13.59
Gyrus frontal inférieur G (BA 45)	-52	20	18	14.80
	-44	20	22	12.13

G = hémisphère gauche; D = hémisphère droit. *x*, *y*, *z* (in mm) réfèrent aux coordonnées dans l'espace de Talairach (Talairach and Tournoux, 1988).

Tableau 32. Analyses de corrélations

Régions cérébrales	Coordonnées stéréotaxiques			T value
	x	y	z	
P(voxel) <0.001, avec corrections pour comparaison multiples				
Corrélation entre le temps de réponse et le métabolisme cérébral dans la condition d'initiation.				
Gyrus pariétal inférieur D (BA 40)	56	-28	20	6.67
	60	-30	28	6.58
	58	-12	8	6.57
Gyrus pariétal supérieur D (BA 7)	16	-58	-58	4.97
	18	-66	54	4.38
Gyrus temporal supérieur G (BA 22/42)	-62	20	10	4.93
	-54	-4	-4	4.28
	-58	-26	18	4.25
Corrélation entre le temps de réponse et le métabolisme cérébral dans la condition d'inhibition.				
Gyrus frontal moyen G (BA 10)	-46	44	-6	8.31
	-28	62	0	7.93
	-28	60	8	8.19
Gyrus frontal moyen D (BA 10)	32	52	-16	5.40
	36	50	-2	5.02
	38	62	0	5.31
Gyrus frontal moyen D (BA 8/9)	60	26	30	5.09
	54	22	40	4.85
Gyrus frontal médial (BA 6/8)	-6	20	46	5.50
	-4	32	46	4.62
	-8	4	64	4.47
Gyrus pariétal supérieur G (BA 7)	-44	-62	48	5.06
	-52	-66	48	4.30
	-38	-64	36	3.82
Cunéus G (BA 19)	4	-102	22	3.51
	0	-98	28	4.86
	0	-94	36	5.18

G = hémisphère gauche; D = hémisphère droit. x, y, z (in mm) réfèrent aux coordonnées dans l'espace de Talairach (Talairach and Tournoux, 1988).

La comparaison de la condition d'inhibition à la condition d'initiation a mis en évidence un réseau cérébral assez large, principalement latéralisé à gauche et témoignant, contrairement aux résultats de Nathaniel-James et al. (1997), de l'intervention des régions préfrontales lors de la mise en œuvre d'un processus d'inhibition sémantique. L'intervention d'un réseau relativement large apparaît peu surprenante si on considère que l'initiation et la suppression d'une réponse sémantique diffèrent par toute une série de processus cognitifs autres que l'inhibition d'une réponse prédominante : accès lexical, stratégies de recherche en mémoire sémantique, recours à la mémoire de travail, etc... Ces différents processus ayant été spécifiquement explorés dans des études antérieures, nous pouvons tenter d'interpréter leur fonction sur cette base.

Ainsi, la région frontale inférieure (BA 45/47) est active non seulement dans la condition d'inhibition mais également lorsque les sujets doivent produire une réponse fortement contrainte par le contexte (condition d'initiation). Cependant, ici, l'activité est plus large, bilatérale, et plus antérieure. Tant la condition d'initiation que de suppression nécessitent d'évaluer le caractère approprié de la réponse fournie par rapport à la réponse attendue. Par conséquent, cette région pourrait être impliquée dans des opérations génériques de récupération sémantique, telles que la sélection et l'évaluation de la réponse (Thompson-Schills, D'Esposito, Aguirre & Farah, 1997). Ces processus apparaissent cependant plus importants dans la condition de suppression que dans la condition d'initiation puisque, dans cette dernière condition, seule une réponse correcte existe tandis que dans la condition de suppression, les sujets doivent déterminer parmi un ensemble de réponses potentielles celle qui apparaît la plus appropriée. La distribution antérieure versus postérieure du cortex préfrontal

ventrolatéral pourrait correspondre à la sélection d'une réponse sémantique parmi de nombreuses (vs. peu) d'alternatives (Gabrieli, Poldrack & Desmond, 1998 ; voir également de Zubizaray et al., 2000). Une intervention du gyrus frontal moyen gauche (BA 9) a été décrite dans de nombreuses tâches nécessitant une planification de la réponse à fournir (e.g. Baker et al., 1996 ; Dagher et al., 1999 ; Owen, Doyon, Petrides & Evans, 1996a) ou la manipulation active de l'information en mémoire de travail (Collette et al., 1999a). Sur base de ces travaux, l'implication de cette région durant la condition de suppression pourrait être attribuée à la manipulation de l'information afin de construire une stratégie de recherche efficace et de sélectionner, parmi plusieurs alternatives, le mot le moins relié à la phrase (voir de Zubizaray et al., 2000 pour une interprétation globalement similaire). Finalement, des foyers d'activation ont été observés au niveau de la région frontopolaire gauche (BA 10), et l'activité de cette région est corrélée avec le temps nécessaire pour trouver une réponse non liée au contexte de la phrase. Cette région a notamment été observée lors de la réalisation d'épreuves d'inhibition de type Stroop (George et al., 1994 ; Taylor et al., 1997) et Go/No-go (Garavan & Stein, 1999). Si ces résultats suggèrent l'implication directe de cette région dans la mise en œuvre de processus inhibiteurs, il convient toutefois de signaler que la région frontopolaire a été précédemment associée au processus de mise à jour (Salmon et al., 1996 ; Van der Linden et al., 1999). Ces interprétations apparemment contradictoires peuvent toutefois s'intégrer si on considère, ainsi que proposé par Burgess et al. (2005), que cette région a un rôle de coordination de l'activité d'autres régions cérébrales. Ainsi, pour le processus de mise à jour, le cortex frontopolaire coordonnerait l'activité des régions soit responsables du traitement des items présentés tout au long de la tâche soit responsables de la modification continue des représentations internes (Collette et al., 2007d). Dans le contexte général des épreuves d'inhibition, cette région modulerait l'activité des régions responsables (1) du processus prédominant devant être inhibé et (2) du processus moins automatisé devant être mis en œuvre, et cela afin d'empêcher la production de réponses erronées. En ce qui concerne plus particulièrement l'épreuve de Hayling, le rôle de cette région pourrait être de conditionner l'activité des régions responsable de la production de réponses sémantiques à celles responsables de processus de vérification de l'information générée.

Discussion générale et perspectives

L'objectif général de cette thèse était d'explorer l'existence de processus exécutifs distincts, ainsi que leurs substrats cérébraux. Pour ce faire, nous avons réalisé une série d'études chez des sujets sains et chez des patients présentant une maladie neurodégénérative (principalement la maladie d'Alzheimer). En effet, si plusieurs études attestent de l'existence de processus exécutifs distincts dans des populations de sujets sains (Fisk & Sharp, 2004 ; Fournier et al., 2004 ; Miyake et al., 2000), peu de travaux sur ce thème ont été réalisés dans la pathologie (voir cependant Allain et al., 2001 ; Burgess & Shallice, 1994 ; Shallice & Burgess, 1993), et rares sont ceux qui se sont intéressés aux maladies neurodégénératives. Par ailleurs, si l'intervention d'un large réseau cérébral antéro-postérieur lors de la mise en œuvre des processus exécutifs semble reconnue par de nombreux auteurs (D'Esposito & Grossman, 1996 ; Fuster, 1993 ; Weinberger, 1993), la contribution respective des régions frontales et pariétales à ces tâches n'est pas encore élucidée.

Nos travaux sur le fonctionnement exécutif dans la maladie d'Alzheimer ont mis en évidence que tous ces processus n'étaient pas altérés chez ces patients. Ainsi, nous avons montré, au moyen d'épreuves de mémoire de travail, une atteinte des capacités de manipulation de l'information, associée à une préservation des capacités de résistance à l'interférence verbale (Section 1.2). En portant notre attention sur les capacités d'inhibition de ces patients, il est également apparu une préservation sélective de certains processus, qui a été interprétée comme étant le reflet de ressources d'inhibition suffisantes pour supprimer correctement une information lorsque sa trace est déjà partiellement effacée (Section 1.3). Nous avons également montré une préservation des capacités d'inhibition motrice chez ces patients, par rapport aux capacités d'inhibition verbale, et une interprétation en termes de ressources nécessaires à la mise en place des processus d'inhibition a également été proposée. En effet, dans notre étude, nous pouvions considérer que les caractéristiques de la tâche de Go/No-go ont induit la mise en place d'un processus moteur qui demandait moins de ressources pour être inhibé que le processus verbal de lecture dans l'épreuve de Stroop (Section 1.4). Par ailleurs, les patients avec démence frontotemporale présentent un pattern de performance tout à fait similaire à celui des patients Alzheimer à ces épreuves (Section 1.4). L'observation d'un autre groupe de patients avec démence frontotemporale a par contre mis en évidence une désinhibition comportementale importante, associée à une diminution de métabolisme au niveau du cortex orbitofrontal (Section 1.7). Dans une perspective plus neurobiologique, nous avons également montré que les troubles d'inhibition dans la maladie d'Alzheimer ne proviennent pas d'atteintes focales localisées au niveau des régions frontales mais seraient associés à un transfert inefficace de l'information entre différentes régions cérébrales antérieures et postérieures (Section 1.5). Ce syndrome de déconnexion apparaît toutefois assez général, et concernerait aussi bien le transfert de l'information inter- qu'intra-hémisphérique (Section 1.6).

Afin de déterminer plus précisément le rôle respectif des régions frontales et pariétales lors de la mise en œuvre de différents processus exécutifs, nous avons réalisé une série d'études d'imagerie cérébrale fonctionnelle chez des sujets jeunes sains. Ces études ont confirmé le rôle primordial des régions pariétales, impliquées dans des processus amodaux d'attention sélective et le maintien d'un « set attentionnel », tandis que les régions frontales seraient impliquées dans la gestion des informations contextuelles relatives à la tâche (Section 2.2). Cependant, les processus de mise à jour, flexibilité et inhibition semblent associés à certaines régions cérébrales distinctes. Ainsi, le processus de mise à jour semble dépendre principalement de la région frontopolaire gauche, le processus de flexibilité du sillon intrapariétal gauche et le processus d'inhibition des régions orbitofrontales et du gyrus frontal moyen/supérieur droit. Malgré cette spécificité, l'observation des résultats obtenus dans ces différentes études indique un important recouvrement dans les régions associées à ces différents processus (Sections 2.1 et 2.2). Finalement, nous nous sommes également intéressés aux capacités de gestion des tâches doubles (Section 2.3) et d'inhibition d'informations sémantique (Section 2.4). Ces deux dernières études ont confirmé les résultats obtenus dans les sections précédentes, en répliquant l'existence d'un large réseau cérébral antéro-postérieur lors de la mise en œuvre de ces processus, et

en montrant de nouveau l'implication de certaines régions clés, telles le sillon intrapariétal (Section 2.3) ou le cortex frontopolaire (Section 2.4).

Les éléments principaux qui peuvent être retirés de la partie neuropsychologique de ce travail concernent l'existence de dissociations, non seulement entre différents processus exécutifs (manipulation et résistance à l'interférence) mais également au sein d'un même processus exécutif, l'inhibition. Ces dissociations ont été observées tant dans la maladie d'Alzheimer que la démence frontotemporale. De façon assez générale, ces résultats confirment les données obtenues chez des sujets sains et qui ont montré l'existence de processus exécutifs distincts (Fournier et al., 2004 ; Letho, 1996 ; Miyake et al., 2000). La dissociation que nous avons observée entre la performance aux tâches de manipulation et de résistance à l'interférence peut être interprétée comme reflétant une distinction entre processus de coordination de tâches doubles (la tâche d'alpha span exigeant de simultanément maintenir et manipuler l'information) et processus d'inhibition (le paradigme d'écoute inattentive nécessitant des processus d'attention sélective pour du matériel auditif). Si l'existence d'un facteur unique « gestion de double tâches » est toujours sujet à discussion dans la littérature (voir par exemple Fournier et al., 2004 ; Miyake et al., 2000), nous avons récemment obtenu des données qui semblent indiquer l'existence d'un tel facteur distinct d'autres processus exécutifs (Hogge, 2007). L'existence d'une dissociation entre processus exécutifs de gestion des tâches doubles et d'inhibition dans la maladie d'Alzheimer apparaît particulièrement intéressante puisqu'elle généralise la portée des modèles mis en évidence dans des populations saines et qu'elle montre qu'un dysfonctionnement exécutif n'est pas général, et peut toucher des processus exécutifs très spécifiques. Ces données sont en accord avec les quelques études de patients cérébro-lésés ayant mis en évidence une atteinte spécifique de fonctions (Allain et al., 2001 ; Burgess & Shallice, 1994 ; Shallice & Burgess, 1993) et généralise la spécificité des atteintes aux maladies neurodégénératives telles que la démence d'Alzheimer, dans lesquelles l'aspect diffus des lésions se trouve à l'avant plan. De façon assez générale, l'existence d'une spécificité de l'atteinte exécutive chez ces patients renforce l'idée que l'intégrité du fonctionnement exécutif ne dépend pas, ainsi que proposé par certains auteurs, de la performance à des facteurs généraux tels que la vitesse de traitement (Fisk & Warr, 1996) ou un facteur d'efficacité cognitive tel que le facteur g (Duncan et al., 2000), puisque dans ce cas on s'attendrait à des déficits généralisés (pour une discussion similaire, voir Collette et al., 1999b).

Nous avons également mis en évidence l'existence de dissociations au sein de tâches évaluant le fonctionnement inhibiteur. Actuellement, l'inhibition n'est plus considérée comme une fonction unitaire, et une série de données expérimentales sont venues confirmer l'existence de processus inhibiteurs distincts (Fournier et al., 2004 ; Friedman & Miyake, 2004). Les déficits sélectifs d'inhibition présentés par nos patients Alzheimer et avec démence frontotemporale ont été interprétés selon la proposition théorique de Houghton et Tipper (1994). Pour ces auteurs, la « force » des opérations ou des contenus cognitifs qui doivent être supprimés va déterminer l'importance (« effortfulness ») des mécanismes nécessaires à leur inhibition. En d'autres termes, nous proposons que nos patients ne présentent pas une atteinte qualitative du fonctionnement inhibiteur mais plutôt une atteinte quantitative, dans le sens où les processus mis en jeu seraient semblables à ceux existant dans le vieillissement normal mais seraient moins efficaces et pourraient s'exprimer correctement uniquement lorsque le processus ou le contenu à inhiber ne possède pas un seuil d'activité trop important.

Cette hypothèse d'une diminution des ressources nécessaires à la mise en place de processus d'inhibition efficaces dans ces deux maladies neurodégénératives devra évidemment être confirmée dans des études ultérieures. Ainsi, il s'agira de déterminer quelle est la performance d'inhibition pour des informations dont on s'est assuré qu'elles possèdent le même niveau d'activation chez les patients et les sujets de contrôle au moment de réaliser la tâche d'inhibition. Il apparaît également particulièrement intéressant de déterminer si des dissociations sont observées dans un même groupe de patients entre différentes versions d'une même tâche, variant quant à la force du processus d'inhibition

à mettre en œuvre (par exemple, l'utilisation de couleurs plus ou moins dégradées à l'épreuve de Stroop ; Lindsay & Jacoby, 1994).

Dans une perspective théorique plus générale, il convient de signaler que notre interprétation de l'altération des processus inhibiteurs dans la maladie d'Alzheimer et la démence frontotemporale ne correspond pas aux distinctions récemment proposées dans la littérature. Ainsi, Friedman et Miyake (2004) ont distingué des processus de résistance à l'interférence provenant d'informations soit internes soit externes (pour une proposition globalement similaire voir également Fournier, 2004). Nous avons récemment obtenu d'autres données qui, sur base de la proposition théorique d'Harnishfeger (1995), semblent indiquer l'existence, chez des sujets âgés sains, de processus d'inhibition intentionnels distincts de processus non-intentionnels (Collette et al., 2007b). D'un point de vue théorique plusieurs propositions coexistent également pour rendre compte des différents effets d'inhibition rapportés dans la littérature. Ainsi par exemple, Dempster et Corkill (Dempster, 1991 ; Dempster et Corkill, 1999a,b) ont proposé de scinder le concept d'inhibition en trois types de sous-processus distincts à la fois d'un point de vue développemental et fonctionnel : les processus d'inhibition perceptive, d'inhibition motrice et d'inhibition linguistique. Par ailleurs, Nigg (2000) a proposé de distinguer entre deux grandes classes de processus inhibiteurs : des processus « effortful » d'inhibition d'une réponse cognitive ou motrice et des processus automatiques d'inhibition de l'attention. Pour d'autres auteurs finalement, une des fonctions principales de l'inhibition serait de limiter l'accès en mémoire de travail au matériel pertinent pour la tâche en cours (voir par exemple, Hasher et al., 1999 ; Zacks & Hasher, 1994).

De façon plus générale, il convient toutefois de souligner que le concept d'inhibition a été remis en cause par certains auteurs. Ainsi, Macleod, Dodd, Sheard, Wilson et Bibi (2003) ont proposé que des mécanismes autres que l'inhibition seraient en réalité suffisants pour réaliser des tâches classiquement considérées comme inhibitrices. Par exemple, l'effet d'amorçage négatif s'expliquerait par des processus de récupération épisodique qui induiraient un conflit entre l'essai en cours et les essais précédents ; l'inhibition de retour s'expliquerait par une augmentation de la disponibilité attentionnelle vers des localisations spatiales qui n'ont pas été préalablement explorées ; et l'effet d'oubli dirigé par la récapitulation articulatoire sélective de l'information à retenir. Des travaux de modélisation informatique ont également montré qu'une amplification de l'information pertinente pour la tâche en cours peut être suffisante pour rendre compte des troubles d'inhibition observés suite à des lésions frontales (Cohen & Servan-Schreiber, 1992 ; Kimberg & Farah, 1993). Dans ce contexte, on pourrait considérer que la performance déficitaire, observée dans nos études chez des patients Alzheimer et avec démence frontotemporale, aux épreuves considérées comme évaluant des processus d'inhibition provient en réalité de difficultés à mettre en œuvre des processus efficaces dirigés vers la tâche à accomplir. Ainsi par exemple, la performance déficitaire de nos patients à l'épreuve de Stroop pourrait s'interpréter non pas par un problème d'inhibition du traitement de l'information non-pertinente (mot) mais plutôt par une amplification trop faible du traitement de l'information pertinente (couleur).

Des données sous-tendant cette interprétation des effets d'inhibition en terme d'amplification du traitement de l'information cible ont récemment été obtenues par Egner & Hirsch (2005) lors de la réalisation d'une tâche adaptée de l'épreuve de Stroop. Dans cette épreuve, des noms de personnes étaient présentés surimposés à des visages. Selon la condition, le nom ou le visage représentait l'information cible, et la tâche du sujet consistait à déterminer si cette information correspondait à un acteur ou un homme politique. Selon les essais, le nom et le visage pouvaient être congruents (par exemple, tous les deux représentaient des acteurs) ou non congruents. Lorsque la tâche nécessite une catégorisation sur base du visage, il apparaît une augmentation de la réponse neuronale dans la région fusiforme associée au traitement des visages. Par contre, on n'observe pas de diminution d'activité dans cette région lorsque le jugement de catégorisation porte sur le nom. Ces données montrent clairement que la réalisation de cette tâche se base sur une amplification du traitement de l'information pertinente, mais pas sur une inhibition du traitement de l'information non pertinente.

Cette interprétation en terme d'amplification des traitements requis par la tâche pourrait permettre d'expliquer l'absence d'activité commune aux trois tâches d'inhibition dans notre analyse en conjonction spécifique à ces épreuves. En effet, si les effets d'inhibition s'expliquent en réalité par l'amplification du traitement de l'information cible, il est logique de n'avoir observé aucune activité commune, puisque les traitements d'intérêt de ces tâches sont clairement distincts (dénomination de couleur, réponse motrice suite à une catégorisation verbale et mouvements oculaires indicés). De façon assez générale, cette interprétation en termes d'amplification apparaît assez économique et adaptée aux contraintes de l'environnement. En effet, étant donné le nombre important de stimulations non pertinentes auxquelles nous sommes constamment confrontés, il apparaît quasi impossible d'inhiber simultanément toutes ces stimulations. Il convient toutefois de se demander si cette interprétation en terme d'amplification de l'information pertinente s'applique également à des processus d'inhibition de nature autre que perceptive. En effet, dans le cas de processus d'inhibition moteur ou portant sur la sélection d'une réponse, le nombre d'alternatives à supprimer est restreint, et donc l'inhibition d'actions/de réponses inadéquates pourrait constituer une stratégie pertinente. Certaines données sont d'ailleurs clairement compatibles avec l'existence de processus inhibiteurs, à un niveau physiologique, dans la sélection de réponses (Burle, Vidal, Tandonnet & Hasbroucq, 2004).

Il apparaît donc qu'un grand nombre de théories concernant le fonctionnement inhibiteur sont actuellement proposées dans la littérature. Aucune de ces théories n'apparaît pas à même d'expliquer l'entière des données recueillies au moyen d'un ensemble varié de tâches. De plus, un certain nombre d'effets paraissent pouvoir s'expliquer par des processus autres que l'inhibition (par exemple un phénomène d'amplification, ou des processus de récapitulation sélective). Étant donné que des épreuves cognitives très variées ont été utilisées dans les différentes études, il conviendrait, afin de tenter d'intégrer ces propositions théoriques, de réaliser des études à plus large échelle reprenant un échantillon varié d'épreuves contrastant les différents aspects de l'inhibition (probablement non mutuellement exclusifs) cités ci-dessus. Ainsi, nous pourrions proposer que notre interprétation des troubles d'inhibition en terme de « force » des traces ou des processus ne serait valable que pour des processus d'inhibition « effortfull » (Nigg, 2000) ou contrôlés/intentionnels (Harnisfeger, 1995). En effet, si on se base sur la synthèse des propriétés des processus automatiques et contrôlés telle que proposée par Schneider, Dumais & Shiffrin (1984), les processus automatiques nécessitent peu d'effort mental et de contrôle cognitif, et par conséquent des processus d'inhibition considérés comme automatiques devraient être peu sensibles à la manipulation de la prégnance des informations ou du processus à inhiber. Par ailleurs, des études complémentaires sont également indispensables pour s'assurer que, dans des tâches classiquement considérées comme « inhibitrice », l'effet principal mis en évidence est effectivement dû à la mise en œuvre d'un processus d'inhibition.

Depuis quelques années, toute une série de données ont amené à considérer la maladie d'Alzheimer en tant que syndrome de déconnexion (pour une revue, voir Delbeuck et al., 2003). Certains des résultats que nous avons obtenus vont également dans ce sens, et indiquent plus précisément que les troubles d'inhibition présentés par ces patients proviennent d'une déconnexion partielle des régions cérébrales antérieures et postérieures. Nous avons considéré, de façon assez générale, que cette déconnexion partielle entraînait un transfert moins efficace de l'information entre différentes régions. Sur base de nos deux études ayant exploré le fonctionnement inhibiteur dans la maladie d'Alzheimer, nous pouvons tenter de préciser cette interprétation en suggérant qu'un processus ou une information fortement activée s'exprimera avant que le signal nécessaire à sa suppression ne parvienne aux régions responsables de la mise en œuvre de ce processus. Par contre, une information ou un processus moins prégnant mettra plus de temps à atteindre son seuil d'activation et à s'exprimer, laissant au signal nécessaire à sa suppression le temps de moduler l'activité de la région cérébrale impliquée dans la mise en œuvre de ce processus. Dans ce contexte, il convient de signaler que Bartzokis (2004) a mis en évidence une dégradation de la gaine de myéline chez les patients Alzheimer, qui pourrait entraîner une désynchronisation du fonctionnement cérébral. Or, la mise en relation des informations non pertinentes venant d'être présentées avec le but et le

contexte de la tâche apparaît cruciale lors de la réalisation d'épreuves d'inhibition. Nous sommes évidemment conscients que cette interprétation tentant d'intégrer données neurobiologiques et cognitives peut apparaître particulièrement spéculative, et devra être confirmée au moyen de procédures adéquates. Ainsi, l'enregistrement simultané de potentiels évoqués et des modifications du débit sanguin au moyen de l'IRMf durant la réalisation d'épreuves d'inhibition variant la force des processus à mettre en œuvre pourrait constituer une approche intéressante à cette problématique.

Nous avons également mis en évidence que les patients Alzheimer et avec démence frontotemporale présentent des performances cognitives similaires aux épreuves d'inhibition. Ce type de résultats a déjà été rapporté dans des études préalables (Pachana et al., 1996 ; Perry & Hodges, 2000). Ces données peuvent apparaître surprenantes dans la mesure où les déficits d'inhibition comportementale constituent une des caractéristiques cliniques majeures de la démence frontotemporale (Cummings, 1993 ; Starkstein & Robinson, 1997). Nous avons par ailleurs montré que l'importance des troubles comportementaux de ces patients est associée au métabolisme glucidique au repos d'une région bien spécifique du cortex orbitofrontal. Le rôle fonctionnel de cette région a notamment été défini comme renvoyant à l'adaptation du comportement aux contingences de la tâche (Elliott, Dolan & Frith, 2000 ; Hornak et al., 2004 ; O'Doherty et al., 2001 ; Rolls, 2000), ou plus généralement à des règles sociales changeantes, ce qui pourrait expliquer les troubles comportementaux plus importants de ces patients. Cependant, une implication du cortex orbitofrontal médian a également été observée lors de la réalisation de tâches d'inhibition, et notamment lors de la réalisation de l'épreuve de Stroop (voir par exemple Collette et al., 2005b ; Harrison et al., 2005). Dans ce contexte, la dissociation inhibition cognitive/comportementale observée chez nos patients avec démence frontotemporale par rapport à nos patients Alzheimer ne peut s'expliquer en postulant que ces deux types d'inhibition renvoient à des substrats cérébraux clairement distincts.

Une interprétation alternative à ces résultats serait de nature cognitive et porte sur le caractère artificiel et contraignant des épreuves d'inhibition utilisées en laboratoire. En effet, en situation expérimentale, le seul type d'information distractive présentée au sujet durant la réalisation de la tâche concerne l'information à inhiber. Par contre, en situation naturelle, toute une série d'informations de l'environnement sont continuellement susceptibles de capter son attention. Nous pourrions donc supposer que la mise en œuvre de processus d'inhibition comportementale requiert beaucoup plus de ressources attentionnelles que des processus d'inhibition cognitive, tels qu'explorés en laboratoire. Une autre interprétation plausible de cette dissociation entre inhibition cognitive et comportementale spécifique à la démence frontotemporale pourrait être que différentes régions du cortex orbitofrontal sous-tendent en réalité des processus distincts. En effet, une analyse des régions cérébrales rapportées dans la littérature indique une importante variabilité. Ainsi par exemple, la région que nous considérons comme spécifiquement associée aux processus d'inhibition chez des sujets sains se situe plus haut et plus en avant que celle associée à la désinhibition comportementale chez les patients avec démence frontotemporale. La désinhibition comportementale de ces patients ne s'expliquerait donc pas par une activité métabolique plus faible de régions qui ont été associées au fonctionnement inhibiteur chez des sujets sains. Cette interprétation permet de rendre compte de certaines observations relatives à la maladie d'Alzheimer, qui ne s'expliqueraient pas si on considère qu'une même région orbitofrontale a un rôle clé à la fois dans les processus d'inhibition cognitive et comportementale. En effet, certaines données semblent indiquer que cette région (au moins dans sa partie médiale) ne serait pas totalement préservée dans le décours de la maladie d'Alzheimer (Herholz et al., 2002), et de plus la performance cognitive à certaines épreuves est associée au degré d'hypométabolisme de la partie latérale de cette région (Lekeu, Van der Linden, Moonen & Salmon, 2002). Finalement, les performances équivalentes de nos deux groupes de patients pourraient également s'expliquer en postulant l'existence d'une région orbitofrontale sous-tendant à la fois des processus d'inhibition cognitive et comportementale, mais que des déconnexions spécifiques avec d'autres régions cérébrales expliqueraient les déficits d'inhibition dans ces deux pathologies.

D'autres études seront évidemment nécessaires pour tenter de répondre à la question des relations entre désinhibition cognitive et comportementale dans les maladies neurodégénératives. Il s'agira toutefois de réaliser des études à plus large échelle, incluant simultanément chez les mêmes participants Alzheimer et avec démence frontotemporale ces deux types de mesure, et de contraster directement ces deux aspects de l'inhibition entre les groupes. Il s'agira également d'inclure dans ces études des tâches d'inhibition plus proches des situations de la vie réelle afin de déterminer si la spécificité apparente des troubles d'inhibition comportementale dans la démence frontotemporale provient des contraintes spécifiques de la situation de laboratoire (peu d'interférence extérieure à la tâche, une seule façon de réaliser l'épreuve de façon satisfaisante,...), ou des aspects plus sociaux inhérents aux situations naturelles (ces aspects sociaux pouvant être fortement prégnants dus à des aspects de psychologie évolutionnaire). Idéalement, ces données devraient être complétées par des mesures de l'activité cérébrale afin de déterminer (1) les régions cérébrales les plus impliquées pour chaque type d'inhibition dans ces deux pathologies, et (2) les modifications éventuelles des réseaux cérébraux associés à une performance intacte/altérée à différentes épreuves d'inhibition. Enfin, des travaux chez le sujet âgé normal ont montré qu'une diminution des capacités d'inhibition peut s'expliquer par une atteinte fonctionnelle des régions impliquées dans la tâche (Jonides, Marshuetz, Smith, Reuter-Lorenz & Koeppel, 2000), alors qu'une performance intacte s'interpréterait en terme d'atteintes fonctionnelles au niveau de certaines régions, associées à un recrutement compensatoire d'autres régions (Nielson, Langenecker & Garavan, 2002). A notre connaissance, de telles données n'existent pas concernant l'inhibition dans les pathologies neurodégénératives.

La deuxième partie de ce travail a porté de façon plus systématique sur l'exploration des régions cérébrales sous-tendant certains aspects du fonctionnement exécutif chez des sujets sains. Nous avons ainsi mis en évidence que plusieurs régions pariétales et frontales sont associées au fonctionnement exécutif, quelque soit le processus exact investigué (mise à jour, flexibilité, inhibition et gestion des tâches doubles). La procédure utilisée pour l'exploration des trois premiers processus consistait en analyses de conjonction à travers une série de tâches évaluant chacune de ces fonctions, ce qui a permis de supprimer les effets idiosyncrasiques liés à l'administration de chacune des tâches. Par contre, pour l'évaluation des processus de gestion des tâches doubles, nous avons utilisé un appariement très strict entre les épreuves de contrôle et la tâche exécutive, afin de limiter au maximum l'influence de processus non directement reliés à la gestion des ressources attentionnelles. Ayant pris un maximum de précautions méthodologiques, nous pouvons considérer que les régions ainsi mises en évidence sont directement associées au fonctionnement exécutif. Plus particulièrement, les résultats de l'analyse en conjonction indiquent que la communauté de processus sous-tendant le fonctionnement exécutif mis en évidence par Miyake et al. (2000) trouve son correspondant au niveau neuronal. Si une implication des régions préfrontales était fortement attendue au vu de la littérature sur le sujet (pour des revues, Collette et al., 2006 ; Collette & Van der Linden, 2002b), les résultats les plus intéressants de ces études concernent l'implication systématique des régions pariétales lors de la réalisation des tâches exécutives. Ces résultats permettent de rendre compte d'une série de données contradictoires issue des travaux ayant porté sur les patients cérébro-lésés, et qui ont montré que des troubles exécutifs peuvent être observés suite à des lésions postérieures (Gehring et al., 2002 ; Mountain & Snow-William, 1993). De plus, nos résultats semblent indiquer que les régions frontales associées à ces différents processus exécutifs ne sont pas extrêmement étendues (à l'exception de l'épreuve de Hayling), ce qui pourrait expliquer la présence plus systématique de troubles exécutifs suite à des lésions diffuses que focales (Andrès & Van der Linden, 1998 ; Cowey & Green, 1996 ; Simkins-Bullock et al., 1994 ; Vilkki et al., 1996).

Au sein des régions postérieures, l'activité du sillon intrapariétal droit a été attribuée à des processus d'attention sélective et l'activité du cortex pariétal supérieur gauche à l'implémentation d'un « set attentionnel » responsable du maintien ou de la suppression des représentations en mémoire de travail lors de la réalisation des tâches exécutives, tandis que les régions frontales seraient impliquées

dans la gestion des informations contextuelles et temporelles relatives à la tâche. D'un point de vue statistique, notre analyse en conjonction montre une activité cérébrale plus importante dans les régions pariétales que dans les régions frontales. Cette implication apparemment plus importante des régions postérieures dans le fonctionnement exécutif pourrait en réalité provenir des processus exacts sous-tendus par ces différentes régions. En effet, les régions pariétales pourraient sous-tendre des processus indispensables à la réalisation des tâches exécutives tandis que les régions frontales seraient associées à des processus cognitifs plus stratégiques, et non systématiquement mis en œuvre de la même façon chez tous les sujets. Afin d'éprouver spécifiquement cette hypothèse, il aurait été particulièrement intéressant de contraster l'activité cérébrale de nos sujets en fonction des stratégies exactes mises en œuvre. Cependant, notre plan expérimental ne nous permet pas ce type d'analyse puisque nous avons essayé d'induire, lors de la présentation des consignes, le même type de stratégie chez tous nos sujets. En effet, la séance de débriefing a confirmé que nos sujets ont globalement suivi nos instructions (par exemple, ne pas ralentir volontairement la production de la réponse afin d'éviter des erreurs), même si de légères variations interindividuelles sont évidemment observées.

L'implication systématique des régions pariétales ne signifie cependant pas que ces régions soient responsables de l'initiation et du contrôle des différents processus exécutifs. En effet, nos données ne permettent pas de répondre à la question de la dynamique temporelle des traitements pris en charge par les régions frontales et pariétales. Cette question a d'ailleurs été très peu abordée dans la littérature, et les résultats obtenus apparaissent assez contradictoires. Ainsi, Wylie et al. (2003) ont exploré le déroulement temporel des régions associées à une épreuve de flexibilité au moyen de potentiels évoqués. Ces auteurs ont montré que l'activité différentielle initiale lors de la mise en œuvre d'un processus d'alternance se situe dans les régions pariétales postérieures, qui seraient responsables des processus de désengagement, réorientation et engagement de l'attention d'une tâche à l'autre, tandis que les régions frontales auraient pour fonction de maintenir la représentation des buts et du contexte de la tâche. Par contre, selon Rushworth, Passingham et Nobre (2002), la première activité différentielle suite à l'instruction d'alternance se situerait au niveau des régions préfrontales, et serait suivie d'une modulation au niveau des régions pariétales. L'interprétation donnée à ces résultats est que les régions préfrontales seraient responsables de l'initiation du changement de « set cognitif », et les régions postérieures seraient impliquées dans des processus d'attention sélective. Il convient toutefois de signaler que les divergences entre ces études pourraient éventuellement s'expliquer par l'utilisation de tâches très différentes. En effet, dans l'étude de Wylie et al., il s'agissait d'alterner entre la réalisation de deux tâches cognitives distinctes tandis que l'épreuve d'alternance utilisée par Rushworth et al. nécessitait d'alterner entre différentes associations stimulus-réponse. Par conséquent, d'autres études, combinant l'enregistrement de signaux en IRMf et de potentiels évoqués devraient permettre d'apporter des arguments supplémentaires à la question cruciale de la dynamique temporelle des différentes régions cérébrales impliquées dans le fonctionnement exécutif.

À côté de ces régions communes à différents processus exécutifs, nous avons également montré que chaque processus se caractérise par le recours à des régions cérébrales spécifiques. Ainsi, le processus de mise à jour semble dépendre principalement de la région frontopolaire gauche, le processus de flexibilité du sillon intrapariétal et le processus d'inhibition des régions orbitofrontales. Des rôles fonctionnels distincts ont été attribués à chacune de ces régions : la région frontopolaire agirait comme coordinateur de l'activité entre les régions responsables du traitement des items présentés tout au long de la tâche, et celles responsables de la modification des représentations internes en fonction de la présentation des nouveaux items (Burgess et al., 2005). Le sillon intrapariétal a été fréquemment associé à des processus d'attention sélective (Kanwisher & Wojciulik, 2000). Cependant, si les régions orbitofrontales ont été précédemment observées lors de la réalisation de tâches d'inhibition (Bench et al., 1993 ; Harrison et al., 2005 ; Taylor et al., 1997), le rôle exact de ces régions dans ce contexte a été peu discuté. Pris dans leur globalité, ces résultats semblent donc également montrer l'existence d'une correspondance entre niveau d'analyse cognitif et neuronal,

puisque des processus exécutifs distincts (Miyake et al., 2000) ont été associés à des régions cérébrales différentes.

Cependant, nous ne pouvons pas considérer que cette correspondance soit stricte. En effet, l'activité cérébrale associée à chaque processus exécutif ne se caractérise pas systématiquement par une modification de l'activité dans une région unique. Par exemple, le processus de mise à jour dépend d'un réseau cérébral largement distribué et la coordination de doubles tâches et l'inhibition sémantique font également intervenir tout un ensemble de régions cérébrales. De plus, l'observation des régions associées aux différents processus exécutifs montre un certain recouvrement des réseaux spécifiques à chaque fonction. Ainsi, le cortex fronto-polaire est associé non seulement au processus de mise à jour mais également à des processus d'inhibition sémantique ; des régions pariétales relativement proches sous-tendent les processus de flexibilité et de coordination de doubles tâches. Sur base de ces éléments, il semble pertinent de proposer que les différents processus exécutifs se caractérisent non pas par le recours à une région particulière mais plutôt par la présence d'interrelations spécifiques au sein d'un large réseau de régions cérébrales (pour une proposition similaire, voir Gazzaniga, Ivry & Mangun, 1998). Ce réseau serait commun à l'ensemble des processus exécutifs, et l'implication relative des différentes régions dépendrait du processus exact mis en jeu²³. Ainsi, nous avons essayé d'intégrer l'observation d'une implication du cortex frontopolaire à la fois dans des processus de mise à jour et d'inhibition en proposant que cette région modulerait l'activité des autres régions impliquées dans la tâche. Cette modulation interviendrait tant pour coordonner l'intégration des nouvelles informations présentées à celles déjà en mémoire (processus de mise à jour) que pour donner priorité à un processus (ou une information) peu activé(e) par rapport à un autre processus (ou une autre information) prédominant(e).

A ce jour, quelques études ont exploré les interactions fonctionnelles entre régions cérébrales impliquées dans la réalisation d'une tâche exécutive (Collette et al., 2007d ; Harrison et al., 2005), mais aucune n'a tenté de déterminer quelles étaient les modulations de ces relations inter-régionales en fonction du processus exécutif exact mis en jeu (interactions psychophysiologiques, Friston et al., 1997 ; Gitelman, Penny, Ashburner & Friston, 2003). Dans le domaine relativement proche de la mémoire à court terme, nous avons cependant récemment obtenu des données en accord avec l'hypothèse que le sillon intrapariétal gauche aurait un rôle de modulateur attentionnel sur des réseaux cérébraux distincts, eux mêmes spécialisés dans le traitement des représentations temporelles ou langagières (Majerus et al., 2006). En effet, dans une tâche de mémoire à court terme impliquant la rétention de l'ordre sériel, la région intrapariétale gauche est préférentiellement connectée avec le sillon intrapariétal droit, les régions prémotrices et le cervelet, ces régions étant impliquées dans le traitement d'informations d'ordre temporel, tandis que, lors de la réalisation d'une tâche nécessitant la rétention d'informations relatives aux items (et pas à l'ordre), cette région est préférentiellement connectée à un réseau spécialisé dans le traitement des représentations phonologiques et orthographiques (gyrus temporal supérieur et fusiforme). Ce rôle de modulateur attentionnel attribué au sillon intrapariétal gauche a été récemment confirmé par une autre étude (Majerus et al., 2007) qui a montré que, lors de l'encodage d'informations visuelles (visages) en mémoire à long terme, cette région était préférentiellement connectée à un réseau impliquant des régions temporales, pariétales inférieures et frontales médiales latéralisées à droite lorsqu'un traitement spécifique sur les visages était demandé. Par contre, lorsqu'un traitement de l'information sérielle concernant les items présentés était requis, il existait une modulation préférentielle par cette région intrapariétale d'un réseau similaire à celui mis en évidence lors de l'épreuve de mémoire à court terme pour l'ordre sériel.

²³ En réalité, cette proposition ne sous-entend pas que le même réseau soit systématiquement impliqué quelque soit le processus exécutif cible, mais plutôt que chaque fonction exécutive soit associée pour un pourcentage important à la mise en œuvre de différentes parties de ce réseau, et que des régions très spécifiques puissent également intervenir dans une moindre mesure en fonction des caractéristiques exactes de la tâche (par exemple, des régions limbiques lors de la réalisation d'une épreuve de Stroop émotionnel).

L'implication de régions très semblables lors de la réalisation de tâches exécutives amène également à considérer que ces fonctions pourraient en réalité se composer d'une série de sous-processus qui seraient pour leur grande majorité communs à l'ensemble du fonctionnement exécutif. Ce qui ferait la spécificité des différentes fonctions serait l'agencement particulier et le poids relatif des différents sous-processus. Burgess et Shallice (1991) ont ainsi identifié une série de processus de supervision intervenant de façon chronologique lors de la réalisation des tâches exécutives : (1) l'établissement d'un but ; (2) la formulation préalable d'un plan ; (3) la création de marqueurs pour le comportement à mettre en place ; (4) le déclenchement de ces marqueurs au moment adéquat ; (5) des processus d'évaluation et des mécanismes de correction. Cette classification nous apparaît cependant trop générale que pour permettre de réellement caractériser les sous-processus associés aux différentes fonctions exécutives. Sur base de l'analyse des tâches que nous avons utilisées dans nos différentes études, nous proposerions, de façon empirique et non-exhaustive, l'existence des sous-processus suivants : attention sélective, attention soutenue, gestion de l'interférence, coordination de différents types d'information, gestion de l'ordre temporel, capacités de stockage en mémoire à court terme, création des associations stimulus-réponses spécifiques à la tâche, processus de vérification, correction des erreurs, ... Il apparaît donc, sur base de cette liste, que la combinaison de différents processus attentionnels pourrait jouer un rôle clé dans le fonctionnement exécutif. En effet, nous avons récemment obtenu des données indiquant que les déficits exécutifs observés dans le vieillissement normal sont fréquemment sous-tendus par une diminution de capacités au niveau de différents processus attentionnels (Hogge, Polis & Collette, 2006).

Cette proposition du fonctionnement exécutif caractérisé par l'agencement différentiel de sous-processus amène évidemment à concevoir nos futurs travaux dans une perspective légèrement différente. En effet, l'état actuel de la recherche dans ce domaine peut être comparé à celui concernant l'administrateur central de la mémoire de travail dans les années nonante, qui a amené aux premières tentatives de systématisation du fonctionnement exécutif (Baddeley, 1996). Actuellement, il s'agirait de décomposer d'un point de vue théorique les différentes fonctions exécutives, afin d'en identifier les processus sous-jacents. Sur cette base, il devrait être possible de réaliser des études spécifiques en psychologie cognitive et neuropsychologie afin d'évaluer la pertinence des propositions théoriques élaborées ci-dessus. Ainsi, la décomposition des différentes fonctions exécutives devrait nous permettre d'élaborer des tâches simples évaluant des sous-processus très spécifiques (par exemple, une épreuve d'alerte pour évaluer les capacités d'attention soutenue). L'administration simultanée de ces tâches simples et d'épreuves exécutives à un grand groupe de sujets devrait permettre de déterminer, au moyen d'analyses de régression multiples, quels sous-processus (et dans quelle proportion relative) expliquent la performance aux épreuves exécutives. Sur base des modèles ainsi mis en évidence, il sera possible de mieux caractériser le dysfonctionnement exécutif observé dans de nombreuses pathologies. En effet, selon notre approche, les dissociations précédemment mises en évidence dans la littérature (Allain et al., 2001 ; Burgess & Shallice, 1994 ; Shallice & Burgess, 1993 ; Van der Linden et al., 1992) ne s'expliqueraient pas par l'atteinte spécifique d'un processus exécutif, associé à la préservation intégrale de tous les autres. Nous proposons plutôt que ces dissociations proviennent de l'altération d'une (ou de plusieurs) sous-composante(s) spécifique(s) fortement impliquée(s) dans la tâche déficitaire, mais pas ou peu dans les autres tâches. Ainsi, une atteinte sélective du processus de planification pourrait en réalité provenir d'une diminution des capacités de stockage en mémoire à court terme (empêchant le maintien adéquat de consignes relativement complexes). Dans ce cas, augmenter la charge en mémoire nécessaire à la réalisation d'une épreuve évaluant une fonction exécutive apparemment préservée (par exemple, passer d'une épreuve de mise à jour pour 4 informations à la même épreuve pour 6 informations) devrait également amener à des performances déficitaires. Finalement, des études en imagerie cérébrale fonctionnelle seront nécessaires afin de déterminer si le réseau cérébral sous-tendant la performance exécutive se compose uniquement des régions impliquées dans les sous-processus qui auraient été identifiés, ou si des régions supplémentaires interviennent pour orchestrer l'ensemble.

Finalement, il convient de mettre en relation notre proposition de la caractérisation des différentes fonctions exécutives en terme d'un agencement spécifique d'une série de sous-processus (sous-tendus tant par des régions cérébrales antérieures que postérieures) avec d'autres formulations théoriques du fonctionnement exécutif. Ces propositions peuvent être regroupées en deux grandes classes : celles concevant le fonctionnement exécutif comme un processus unitaire, et celles proposant l'existence de toute une série de processus exécutifs distincts.

Ainsi, Duncan et collaborateurs (1995, 1996, 2000) défendent la position selon laquelle le système attentionnel de supervision représente en réalité une fonction unique qui interviendrait dans des contextes où l'action n'est pas clairement guidée par des indices externes, afin de mettre en place et de maintenir les représentations abstraites et hiérarchiquement organisées représentant les objectifs de la tâche, et de biaiser la sélection des réponses en accord avec ces objectifs. Duncan et al. (1996 ; Duncan et Miller, 2002) proposent que ces processus correspondent à l'intelligence fluide (facteur « g » ; Spearman, 1927) et soient sous-tendus par différentes régions frontales. Ces auteurs proposent deux mécanismes possibles pour rendre compte du lien entre ce facteur général et les lobes frontaux. Premièrement, la plupart des régions frontales (mais pas toutes) pourraient avoir des rôles cognitifs assez généraux et « g » serait associé à ces régions ; deuxièmement, cette fonction globale serait le résultat de l'activité coordonnée de plusieurs systèmes frontaux distincts, chacun de ces systèmes étant assez flexible que pour être recruté par des tâches très diverses. En effet, des études chez l'animal ont montré qu'un même neurone pouvait coder pour des informations différentes selon les caractéristiques exactes de la tâche (Freedman, Riesenhuber, Poggio & Miller, 2001). Cette capacité adaptative a également été mise en évidence par des études en neuroimagerie fonctionnelle, qui ont montré des patterns d'activité cérébrale très similaires pour différents types de demandes cognitives (Duncan & Owen, 2000). Ces auteurs considèrent cependant qu'il y a une certaine spécialisation au sein de ce réseau, des régions préfrontales très spécifiques étant recrutées de façon répétée pour des demandes cognitives simples. Cette spécialisation prend toutefois une forme inattendue, puisque les mêmes régions sont recrutées par des demandes différentes, suggérant, qu'un réseau préfrontal spécifique intervient pour solutionner différents problèmes cognitifs. Selon Duncan et Miller (2002) cette convergence d'activité préfrontale au travers de différentes tâches proviendrait de l'adaptabilité d'un système attentionnel global qui réagit à l'information présentée en fonction des objectifs exacts de la tâche.

Par ailleurs Engle et collaborateurs (Engle, 2002 ; Engle, Kane & Tuholski, 1999a ; Engle, Tuholski et al., 1999b ; Kane & Engle, 2002) ont postulé l'existence d'un système attentionnel-exécutif indépendant des domaines cognitifs, en lien avec la mémoire de travail, qui rendrait compte de la performance dans des tâches complexes considérées comme exécutives (par exemple, la tâche de Stroop, une tâche d'anti-saccade ou des épreuves d'attention divisée). Les capacités d'attention exécutive ne seraient pas associées aux capacités de stockage de la mémoire de travail mais représenteraient les capacités de contrôle nécessaires au maintien du focus attentionnel sur l'information cible en situation d'interférence. De nouveau, ce système serait fortement lié aux capacités générales d'intelligence fluide. Sur base d'une revue de la littérature, Kane et Engle (2002) concluent que le cortex préfrontal dorsolatéral est une structure critique pour l'attention exécutive. Cependant, ces auteurs considèrent qu'un certain nombre de processus plus spécifiques (et cette fois liés à des domaines cognitifs particuliers) seraient subordonnés au mécanisme d'attention exécutive général, et dépendraient de régions cérébrales postérieures.

Par contre, selon l'optique que nous avons adoptée dans ce travail, toute une série d'auteurs considèrent que différents processus exécutifs peuvent être clairement distingués, et de façon générale ont proposé que ces fonctions dépendaient de régions distinctes au niveau des lobes frontaux (Baddeley, 1996 ; Shallice et Burgess, 1991 ; Stuss et al., 1995). Ainsi, Stuss et Alexander (2000) ont mis l'accent sur l'existence de processus spécifiques reliés à différentes régions frontales. Plus précisément, selon ces auteurs, ces différents processus convergeraient vers un concept général de fonction de contrôle, représentant la somme des processus recrutés à un moment bien particulier pour

une tâche spécifique. Stuss et Alexander considèrent également qu'il existerait plusieurs types et niveaux de contrôle, et que postuler une dissociation frontale/postérieure à mettre en relation avec des processus contrôlés(exécutifs)/automatiques est trop réductrice.

Notre proposition d'une série de fonctions exécutives définies par l'agencement particulier des sous-processus qu'elles impliquent, et dépendant d'un réseau cérébral antéro-postérieur intègre en réalité différents aspects de ces formulations théoriques. Ainsi, nous nous plaçons clairement dans l'optique de l'existence de processus exécutifs distincts (e.g. Baddeley, 1996 ; Shallice & Burgess, 1991) mais nous en proposons une vision plus intégrée, puisque nous considérons que l'agencement spécifique d'une série de sous-processus vont déterminer les différentes fonctions exécutives. Cette proposition peut être rapprochée du réseau commun de régions spécialisées, proposé par Duncan et Owen (2000), intervenant pour solutionner différents problèmes cognitifs. Par ailleurs, notre logique d'analyse est relativement proche de celle de Stuss et Alexander (2000), mais se situe à un niveau plus spécifique. En effet, ces auteurs considèrent qu'une fonction générale de contrôle peut se définir comme la somme des processus exécutifs intervenant dans une tâche spécifique. Nous avons proposé de façon similaire que les fonctions exécutives soient définies par un agencement bien particulier de sous-processus intervenant lors de la mise en œuvre de ces fonctions. Finalement, à l'exception de Kane et Engle (2000), ces différentes propositions théoriques n'ont pas envisagé l'intervention des régions postérieures dans le fonctionnement exécutif. Ces auteurs proposent que les régions postérieures sous-tendent des processus assez spécifiques, et subordonné à la capacité attentionnelle exécutive, alors que dans notre optique, les régions pariétales auraient un rôle aussi fondamental que les régions frontales. Il convient également de signaler que ces propositions théoriques donnent un poids important aux notions d'interférence et de contrôle. Si la mesure des capacités de résistance à l'interférence apparaît assez facilement opérationnalisable (et a donc explicitement été prise en compte dans notre proposition de sous-processus définissant les différentes fonctions exécutives), il n'en est pas de même de la notion de contrôle qui fait probablement référence à toute une série de sous-processus que nous avons essayé d'intégrer dans notre proposition de fractionnement du fonctionnement exécutif (vérification, intégration de feed-backs, correction d'erreurs, intégration d'informations de nature plus émotionnelle,...).

En résumé, ce travail de thèse avait pour objectif de tenter de mieux spécifier certains aspects du fonctionnement exécutif. Nous avons ainsi montré l'existence d'une séparabilité de processus dans la maladie d'Alzheimer et la démence frontotemporale. Cette séparabilité concerne les capacités de manipulation de l'information et de résistance à l'interférence en mémoire de travail, ainsi que divers aspects du fonctionnement inhibiteur. Nous avons également montré, de façon indirecte, que les capacités d'inhibition cognitive et comportementale sont clairement différenciées. En ce qui concerne les substrats cérébraux du fonctionnement exécutif, l'intervention conjointe de régions pariétales et frontales lors de la réalisation de diverses épreuves exécutives, a été formellement mise en évidence. Nous avons de plus montré qu'il existait un certain recouvrement des régions impliquées lors de la réalisation de tâches mettant en jeu des processus exécutifs variés.

Cependant, si ces résultats apparaissent particulièrement intéressants, ils amènent également à de nouvelles interrogations et pistes de recherche. Ainsi, nous avons proposé une interprétation en terme de diminution quantitative des ressources afin d'expliquer le pattern de performance aux tâches d'inhibition observé dans les démences. Il conviendrait cependant d'essayer d'intégrer cette proposition aux théories actuelles du fonctionnement inhibiteur proposant l'existence de différences qualitatives pour rendre compte des effets observés dans différentes pathologies. De même, les raisons du peu de lien apparent entre inhibition cognitive et comportementale devraient être investiguées, notamment dans une perspective de diagnostic différentiel entre maladie d'Alzheimer et démence frontotemporale. Par ailleurs, le recouvrement important au sein des régions cérébrales associées à différents processus exécutifs nous a amené à concevoir la spécificité des différentes fonctions exécutives identifiées à ce jour comme provenant de l'agencement et de l'importance relative de toute

une série de sous-processus qui seraient en réalité largement communs aux différentes fonctions. Cette proposition théorique n'a cependant pas encore été opérationnalisée et formellement éprouvée. En accord avec cette conception « modulable » du fonctionnement exécutif, nous avons finalement proposé que les substrats cérébraux de ces processus ne devraient plus se concevoir seulement dans une perspective localisationniste (un processus dépendant strictement de deux ou trois régions cérébrales) mais aussi en termes d'interrelations spécifiques au sein d'un réseau cérébral largement distribué, ces interrelations dépendant du processus exact mis en jeu. De nouveau, il n'existe pas, à notre connaissance, d'études ayant abordé les bases cérébrales du fonctionnement exécutif selon cette perspective.

Ainsi, depuis les observations initiales (remontant au 19^{ème} siècle) sur le rôle des lobes frontaux dans la régulation du comportement, l'étude du fonctionnement exécutif a constitué un domaine foisonnant de recherches. Bien que les travaux de ces vingt dernières années aient permis des avancées significatives (tant d'un point de vue cognitif que neuropsychologique ou d'imagerie cérébrale), de multiples incertitudes demeurent, et de nombreuses autres études seront nécessaires à l'appréhension de ces processus cognitifs de haut niveau.

References

- Adcock, R. A., Constable, R. T., Gore, J. C., & Goldman-Rakic, P. S. (2000). Functional neuroanatomy of executive processes involved in dual task performance. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 97, 3567-3572.
- Ahola, K., Vilkkii, J., & Servo, A. (1996). Frontal tests do not detect frontal infarctions after ruptured intracranial aneurysm. *Brain and Cognition*, 31, 1-16.
- Albert, M. S., Moss, M. B., Tanzi, R., & Jones, K. (2001). Preclinical prediction of AD using neuropsychological tests. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 7, 631-639.
- Allain, P., Etcharry-Bouyx, F., & Le Gall, D. (2001). A case study of selective impairment of the central executive component of working memory after a focal frontal lobe damage. *Brain and Cognition*, 45, 21-43.
- Alvarez, J. A., & Emory, E. (2006). Executive function and the frontal lobes: a meta-analytic review. *Neuropsychology Review*, 16, 17-42.
- Amieva, H., Lafont, S., Auriacombe, S., LeCarret, N., Dartigues, J.-F., Orgogozo, J., et al. (2002). Inhibitory breakdown and dementia of the Alzheimer type: A general phenomenon? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 24, 503-516.
- Amieva, H., Lafont, S., Rainville, C., Dartigues, J.-F., & Fabrigoule, C. (1998). Analyse of inhibitory dysfunction in patients with Alzheimer's disease and normal elderly adults in two verbal tasks. *Brain and Cognition*, 37, 58-60.
- Amieva, H., Lafont, S., Rouch-Leroyer, I., Rainville, C., Dartigues, J.-F., Orgogozo, J., et al. (2004a). Evidencing inhibitory deficits in Alzheimer's disease through interference effects and shifting disabilities in the Stroop test. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 19, 791-803.
- Amieva, H., Phillips, L. H., Della Sala, S., & Henry, J. D. (2004b). Inhibitory functioning in Alzheimer's disease: A review. *Brain*, 127, 949-964.
- Anderson, J. R. (1992). Automaticity and the ACT theory. *American Journal of Psychology*, 105, 165-180.
- Anderson, S. W., Damasio, H., Jones, R. D., & Tranel, D. (1991). Wisconsin card sorting test performance as a measure of frontal lobe damage. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 13, 909-922.
- Andrès, P. (2002, 13-16 March). *Ageing and inhibition: distinguishing between automatic and controlled inhibition*. Paper presented at the Annual Conference of the British Psychological Society, Blackpool.
- Andrès, P. (2003a, 13-15 March). *Further evidence for the fractionation of inhibition in ageing*. Paper presented at the Annual Conference of the British Psychological Society, Bournemouth.
- Andrès, P. (2003b). Frontal cortex as the central executive of working memory: time to revise our view. *Cortex*, 39, 871-895.
- Andrès, P., & Van der Linden, M. (1998). Les capacités d'inhibition: Une fonction "frontale"? *Revue Européenne de Psychologie Appliquée*, 48, 33-38.
- Andrès, P., & Van der Linden, M. (2000). Age-related differences in supervisory attentional system functions. *Journal of Gerontology: Psychological Sciences*, 55B, P373-P380.
- Andrés, P., & Van der Linden, M. (2001). Supervisory attentional system in patients with focal frontal lesions. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 23, 225-239.
- Andrès, P., & Van der Linden, M. (2002). Are central executive functions working in patients with prefrontal lesions? *Neuropsychologia*, 40, 835-845.
- Andrès, P., Van der Linden, M., & Parmentier, F. B. (2004). Directed forgetting in working memory: age-related differences. *Memory*, 12, 248-256.
- Andrès, P., Van der Linden, M., & Parmentier, F. B. R. (2007). Directed forgetting in frontal patients' episodic recall. *Neuropsychologia*, In press.
- Angrilli, A., Palomba, D., Cantagallo, A., Maietti, A., & Stegagno, L. (1999). Emotional impairment after right orbitofrontal lesion in a patient without cognitive deficits. *Neuroreport*, 10, 1741-

- Arbuthnott, K. (1995). Inhibitory mechanisms in cognition: Phenomena and models. *Current Psychology of Cognition*, 14, 3-45.
- Arendt, T. (2001). Alzheimer's disease as a disorder of mechanisms underlying structural brain organisation. *Neuroscience*, 102, 723-765.
- Arendt, T. (2005). Alzheimer's disease as a disorder of dynamic brain self-organization. *Progress in Brain Research*, 147, 355-378.
- Aron, A. R., & Poldrack, R. A. (2006). Cortical and subcortical contributions to stop signal response inhibition: Role of the subthalamic nucleus. *The Journal of Neuroscience*, 26, 2424-2433.
- Aron, A. R., Fletcher, P. C., Bullmore, E. T., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (2003). Stop-signal inhibition disrupted by damage to right inferior frontal gyrus in humans. *Nature Neuroscience*, 6, 115-116.
- Aron, A. R., Monsell, S., Sahakian, B., & Robbins, T. W. (2004). A componential analysis of task-switching deficits associated with lesions of left and right frontal cortex. *Brain*, 127, 1561-1573.
- Arriagada, P. V., Growdon, J. H., Hedley-Whyte, E. T., & Hyman, B. T. (1992). Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease. *Neurology*, 42, 631-639.
- Awh, E., Jonides, J., Smith, E. E., Schumacher, E. H., Koeppel, R. A., & Katz, S. (1996). Dissociation of storage and rehearsal in verbal working memory: Evidence from positron emission tomography. *Psychological Science*, 7, 25-31.
- Azari, N. P., Rapoport, S. I., Grady, C. L., Schapiro, M. B., Salerno, J. A., Gonzalez-Aviles, A., et al. (1992). Patterns of interregional correlations of cerebral glucose metabolism rates in patients with dementia of the Alzheimer type. *Neurodegeneration*, 1, 101-111.
- Bäckman, L. (1998). *Knowledge and remembering in normal aging and Alzheimer's disease. A continuity view*. Paper presented at the Conference of the International Society of the Study of Behavioral Development, Berne, Switzerland.
- Baddeley, A. (1996). Exploring the central executive. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 49A, 5-28.
- Baddeley, A. (1998). The central executive: A concept and some misconceptions. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 4, 523-526.
- Baddeley, A. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences*, 4, 417-423.
- Baddeley, A. (2003). Working memory and language: and overview. *Journal of Communication Disorders*, 36, 189-208.
- Baddeley, A. D. (1966). The capacity for generating information by randomization. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 18, 119-129.
- Baddeley, A. D. (1986). *Working memory*. Oxford: Clarendon Press.
- Baddeley, A. D. (1992a). Working memory. *Science*, 255, 556-559.
- Baddeley, A. D. (1992b). Is working memory working? The fifteenth Bartlett Lecture. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 44, 1-31.
- Baddeley, A. D., & Hitch, G. J. (1974). Working memory. In G. Bower (Ed.), *Recent advances in learning and motivation*, vol. 8 (pp. 47-90). New York: Academic press.
- Baddeley, A. D., & Wilson, B. (1988). Frontal amnesia and the dysexecutive syndrome. *Brain and Cognition*, 7, 212-230.
- Baddeley, A. D., Baddeley, H. A., Bucks, R. S., & Wilcock, G. K. (2001). Attentional control in Alzheimer's disease. *Brain*, 124, 1492-1508.
- Baddeley, A. D., Bressi, S., Della Sala, S., Logie, R., & Spinnler, H. (1991a). The decline of working memory in Alzheimer's disease. A longitudinal study. *Brain*, 114, 2521-2542.
- Baddeley, A. D., Della Sala, S., & Spinnler, H. (1991b). The two-component hypothesis of memory

- deficit in Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 13, 372-380.
- Baddeley, A. D., Della Sala, S., Papagno, C., & Spinnler, H. (1997). Dual-task performance in dysexecutive and nondysexecutive patients with a frontal lesion. *Neuropsychology*, 11, 187-194.
- Baddeley, A. D., Gathercole, S., & Papagno, C. (1998). The phonological loop as a language learning device. *Psychological Review*, 105, 158-173.
- Baddeley, A. D., Logie, R., Bressi, S., Della Sala, S., & Spinnler, H. (1986). Dementia and working memory. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 38A, 603-618.
- Baker, S. C., Rogers, R. D., Owen, A. M., Frith, C. D., Dolan, J. R., Frackowiak, R. S. J., et al. (1996). Neural systems engaged by planning: a PET study of the Tower of London task. *Neuropsychologia*, 34, 515-526.
- Baldo, J. V., & Shimamura, A. P. (1998). Letter and category fluency in patients with frontal lobe lesions. *Neuropsychology*, 12, 259-267.
- Balota, D. A., & Faust, M. (2001). Attention in dementia of the Alzheimer's type. In F. Boller & J. Grafman (Eds.), *Handbook of Neuropsychology* (2nd ed., Vol. 6, pp. 51-80). Amsterdam: Elsevier Science.
- Bandera, L., Della Sala, S., Laiacona, M., Luzzatti, C., & Spinnler, H. (1991). Generative associative naming in dementia of Alzheimer's type. *Neuropsychologia*, 29, 291-304.
- Banich, M. T., Milham, M. P., Atchley, R. A., Cohen, N. J., Webb, A., Wszalek, T., et al. (2000a). Prefrontal regions play a predominant role in imposing an attentional "set": evidence from fMRI. *Cognitive Brain Research*, 10, 1-9.
- Banich, M. T., Milham, M. P., Atchley, R., Cohen, N. J., Webb, A., Wszalek, T., et al. (2000b). fMRI studies of Stroop tasks reveal unique roles of anterior and posterior brain systems in attentional selection. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12, 998-1000.
- Banich, M. T., Milham, M. P., Jacobson, B. L., Webb, A., Wszalek, T., & al., e. (2001). Attentional selection and the processing of task-irrelevant information: insights from fMRI examinations of the Stroop task. *Progress in Brain Research*, 134, 459-470.
- Barch, D. M., Braver, T. S., Akbudak, E., Conturo, T., Ollinger, J., & Snyder, A. (2001). Anterior cingulate cortex and response conflict: Effects of response modality and processing domain. *Cerebral Cortex*, 11, 837-848.
- Baron, J.-C. (2002). Imagerie fonctionnelle dans les démences. In C. Duyckaerts & P. F. (Eds.), *Démences* (pp. 69-78). Rueil-Malmaison, France: Doin.
- Bartzokis, G. (2004). Age-related myelin breakdown: A developmental model of cognitive decline and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 25, 5-18.
- Baudic, S., Dalla Barba, G., Thibaudet, M.-C., Smagghe, A., Remy, P., & Traykov, L. (2006). Executive function deficits in early Alzheimer's disease and their relations with episodic memory. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21, 15-21.
- Becker, J. T. (1988). Working memory and secondary memory deficits in Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 10, 739-753.
- Belleville, S., Peretz, I., & Malenfant, D. (1996). Examination of the working memory components in normal aging and in dementia of the Alzheimer type. *Neuropsychologia*, 34, 195-207.
- Belleville, S., Rouleau, N., & Caza, N. (1998). Effects of normal aging on the manipulation of information in working memory. *Memory and Cognition*, 26, 572-583.
- Belleville, S., Rouleau, N., & Van der Linden, M. (2006). Use of the Hayling task to measure inhibition of prepotent responses in normal aging and Alzheimer's disease. *Brain and Cognition*, 62, 113-119.
- Belleville, S., Rouleau, N., Van der Linden, M., & Collette, F. (2003). Effect of manipulation and irrelevant noise on working memory capacity of patients with Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 17, 69-81.

- Bench, C. J., Frith, C. D., Grasby, P. M., Friston, K. J., Paulesu, E., Frackowiak, R. S. J., et al. (1993). Investigations of the functional anatomy of attention using the Stroop test. *Neuropsychologia*, 31, 907-922.
- Benoit, M., Dygai, I., Migneco, O., Robert, P. H., Bertogliati, C., Darcourt, J., et al. (1999). Behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's disease. Relation between apathy and regional cerebral perfusion. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 10, 511-517.
- Benton, A. (1968). Differential behavioral effects in frontal lobe disease. *Neuropsychologia*, 6, 53-60.
- Berendse, H. W., Verbundt, J. P. A., Scheltens, P., van Dijk, B. W., & Jonkman, E. J. (2000). Magnetoencephalography analysis of cortical activity in Alzheimer's disease: A pilot study. *Clinical Neurophysiology*, 11, 604-612.
- Biegon, A., Eberling, J. L., Richardson, B. C., Roos, M. S., Wong, S. T., Reed, B. R., et al. (1994). Human corpus callosum in aging and Alzheimer's disease: A magnetic resonance imaging study. *Neurobiology of Aging*, 15, 393-397.
- Bjorklund, D. F., & Harnishfeger, K. K. (1995). The evolution of inhibition mechanisms and their role in human cognition and behavior. In *Interference and inhibition in cognition* (pp. 142-173). San Diego: Academic Press.
- Black, S. E., Moffat, S. D., Yu, D. C., Parker, J., Stanchev, P., & Bronskill, M. (2000). Callosal atrophy correlates with temporal lobe volume and mental status in Alzheimer's disease. *The Canadian Journal of Neurological Sciences*, 27, 204-209.
- Bondi, M. W., Serody, A. B., Chan, A. S., Ebersson-Shumate, S. C., Delis, D. C., Hansen, L. A., et al. (2002). Cognitive and neuropathologic correlates of Stroop color-word test performance in Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 16, 335-343.
- Bornstein, R. A. (1986). Contribution of various neuropsychological measures to detection of frontal lobe impairment. *International Journal of Clinical Neuropsychology*, 8, 18-22.
- Botvinick, M. M., Braver, T. S., Barch, D. M., Carter, C. S., & Cohen, J. D. (2001). Conflict monitoring and cognitive control. *Psychological Review*, 108, 624-652.
- Bourassa, D. C., & Besner, D. (1994). Beyond the articulatory loop: A semantic contribution to serial order recall of subspan lists. *Psychonomic Bulletin & Review*, 1, 122-125.
- Bozzali, M., Falini, A., Franceschi, M., Cercignani, M., Zuffi, M., Scotti, G., et al. (2002). White matter damage in Alzheimer's disease assessed in vivo using diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 72, 742-746.
- Braak, H., & Braak, E. (1991). Demonstration of amyloid deposits and neurofibrillary changes in whole brain sections. *Brain Pathology*, 1, 213-216.
- Brass, M., Derrfuss, J., Forstmann, B., Yves von Cramon, D. (2005). The role of the inferior frontal junction area in cognitive control. *Trends in Cognitive Sciences*, 9, 314-316.
- Brass, M., & von Cramon, D. Y. (2004). Decomposing components of task preparation with functional MRI. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 16, 609-620.
- Braver, T. S., Cohen, J. D., Nystrom, L. E., Jonides, J., Smith, E. E., & Noll, D. C. (1997). A parametric study of prefrontal cortex involvement in human working memory. *Neuroimage*, 5, S532.
- Braver, T. S., Reynolds, J. R., & Donaldson, D. I. (2003). Neural mechanisms of transient and sustained cognitive control during task switching. *Neuron*, 39, 713-726.
- Broadbent, D. E., Cooper, P. F., Fitzgerald, P., & Parkes, K. R. (1982). The cognitive failures questionnaire (CFQ) and its correlates. *British Journal of Clinical Psychology*, 21, 1-16.
- Brooks, L. R. (1967). The suppression of visualisation by reading. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 19, 289-299.
- Brown, G. G., Kindermann, S. S., Siegle, G. J., Granholm, E., Wong, E. C., & Buxton, R. B. (1999). Brain activation and pupil response during covert performance on the Stroop Color Word task. *Journal of International Neuropsychological Society*, 5, 308-319.

- Brugger, P., Monsch, A. U., Salmon, D. P., & Butters, N. (1996). Random number generation in dementia of the Alzheimer type: A test of frontal executive functions. *Neuropsychologia*, 34, 97-103.
- Brun, A., Englund, E., Gustafson, L., & al., e. (1994). Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 57, 416-418.
- Buchsbaum, B. R., Greer, S., Chang, W. L., & Faith Berman, K. (2005). Meta-analysis of neuroimaging studies of the Wisconsin Card-Sorting Task and component processes. *Human Brain Mapping*, 25, 35-45.
- Bunge, S. A., Klingberg, T., Jacobsen, R. B., & Gabrieli, J. D. E. (2000). A resource model of the neural basis of executive working memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 97, 3573-3578.
- Bunge, S. A., Ochsner, K. N., Desmond, J. E., Glover, G. H., & Gabrieli, J. D. E. (2001). Prefrontal regions involved in keeping information in and out of mind. *Brain*, 124, 2074-2086.
- Burgess, P. W. (1997). Theory and methodology in executive function research. In P. Rabbit (Ed.), *Methodology of frontal and executive functions* (pp. 81-116). Hove: Psychology Press.
- Burgess, P. W., & Shallice, T. (1994). Fractionnement du syndrome frontal. *Revue de Neuropsychologie*, 4, 345-370.
- Burgess, P. W., & Shallice, T. (1996a). Bizarres responses, rule detection and frontal lobe lesions. *Cortex*, 32, 241-259.
- Burgess, P. W., & Shallice, T. (1996b). Response suppression, initiation and strategy use following frontal lobe lesions. *Neuropsychologia*, 34, 263-273.
- Burgess, P. W., Alderman, N., Evans, J., Emslie, H., & Wilson, B. A. (1998). The ecological validity of tests of executive functions. *Journal of International Neuropsychological Society*, 4, 547-558.
- Burgess, P. W., Simons, J. S., Dumontheil, I., & Gilbert, S. J. (2005). The gateway hypothesis of rostral prefrontal cortex (area 10) function. In J. Duncan, P. MacLeod & L. Phillips (Eds.), *Measuring the mind: Speed, control and age*. Oxford: Oxford University Press.
- Burle, B., Vidal, F., Tandonnet, C., & Hasbroucq, T. (2004). Physiological evidence for response inhibition in choice reaction time tasks. *Brain and Cognition*, 56, 153-164.
- Bush, G., Luu, P., & Posner, M. I. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, 4, 215-222.
- Bush, G., Whalen, P. J., Rosen, B. R., Jenike, M. A., McInerney, S. C., & Rauch, S. L. (1998). The counting stroop: An interference task specialized for functional neuroimaging. Validation study with functional MRI. *Human Brain Mapping*, 6, 270-282.
- Butler, K. M., Zacks, R. T., & Henderson, J. M. (1999). Suppression of reflexive saccades in younger and older adults: Age comparisons on an antisaccade task. *Memory and Cognition*, 27, 584-591.
- Cahn, D. A., Sullivan, E. V., Shear, P. K., Marsh, L., Fama, R., Lim, K. O., et al. (1998). Structural MRI correlates of recognition memory in Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 4, 106-114.
- Camicioli, R., Howieson, D., Lehman, S., & Kaye, J. (1997). Talking while walking: the effect of a dual task in aging and Alzheimer's disease. *Neurology*, 48, 955-958.
- Carter, C.S., Mintum, M., Cohen, J.D. (1995). Interference and facilitation effects during selective attention: an H2015 PET study of Stroop task performance. *Neuroimage*, 2, 264-272.
- Cato, M. A., Delis, D. C., Abildskov, T. J., & Bigler, E. (2004). Assessing the elusive cognitive deficits associated with ventromedial prefrontal damage: a case of a modern-day Phineas Gage. *Journal of International Neuropsychological Society*, 10, 453-465.
- Charlot, V., & Feyereisen, P. (2005). Mémoire épisodique et déficit d'inhibition au cours du vieillissement cognitif: un examen de l'hypothèse frontale. *L'Année Psychologique*, 105, 323-357.

- Chee, M. W. L., Sriram, N., Siong Soon, C., & Ming Lee, K. (2000). Dorsolateral prefrontal cortex and the implicit association of concepts and attributes. *Neuroreport*, 11, 135-140.
- Chen, P., Ratcliff, G., Belle, S. H., Cauley, J. A., DeKosky, S. T., & Ganguli, M. (2000). Cognitive tests that best discriminate between presymptomatic AD and those who remain nondemented. *Neurology*, 55, 1847-1855.
- Chen, P., Ratcliff, G., Belle, S., Cauley, J. A., DeKosky, S. T., & Ganguli, M. (2001). Patterns of cognitive decline in presymptomatic Alzheimer disease: A prospective community study. *Archives of General Psychiatry*, 58, 853-858.
- Chertkow, H., & Bub, D. (1990). Semantic memory loss in dementia of the Alzheimer's type. *Brain*, 113, 397-417.
- Christoff, K., & Gabrielli, J. D. E. (2000). The frontopolar cortex and human cognition: Evidence for a rostrocaudal hierarchical organization within the human prefrontal cortex. *Psychobiology*, 28, 168-186.
- Clark, J.M. (1996). Contributions of inhibitory mechanisms to unified theory in neuroscience and psychology. *Brain and Cognition*, 30, 127-152.
- Cockburn, J. (1995). Performance on the Tower of London test after severe head injury. *Journal of International Neuropsychological Society*, 1, 537-544.
- Cohen, J. D., & Servan-Schreiber, D. (1992). Context, cortex, and dopamine: a connectionist approach to behavior and biology in schizophrenia. *Psychological Review*, 99, 45-77.
- Cohen, J. D., Braver, T. S., Perlstein, W. M., Jonides, J., Smith, E. E., & Noll, D. C. (1997). Temporal dynamics of cortical activity in verbal working memory. *Neuroimage*, 5, S537.
- Cohen, J. D., Forman, S. D., Braver, T. S., Casey, B. J., Servan-Schreiber, D., & Noll, D. C. (1994). Activation of the prefrontal cortex in a nonspatial working memory task with functional MRI. *Human Brain Mapping*, 1, 293-304.
- Collette, F., & Van der Linden, M. (2002a). Attention disorders in degenerative syndromes. In M. Leclercq & P. Zimmerman (Eds.), *Applied neuropsychology of attention: Theory, diagnosis and rehabilitation* (pp. 305-338). London: Psychology Press.
- Collette, F., & Van der Linden, M. (2002b). Brain imaging of the central executive component of working memory. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 26, 105-125.
- Collette, F., & Van der Linden, M. (2004). Executive functions. In R. G. Morris & J. T. Becker (Eds.), *The cognitive neuropsychology of Alzheimer's disease* (pp. 103-120). Oxford: Oxford University Press.
- Collette, F., & Van der Linden, M. (2005). La mémoire de travail. In A. M. Ergis, M. C. Gély-Nargeot & M. Van der Linden (Eds.), *Mémoire et maladie d'Alzheimer. Capacités mnésiques perturbées et préservées. Evaluation et prise en charge des troubles mnésiques*. (pp. 35-71). Marseille: Solal.
- Collette, F., Amieva, H., Adam, S., Hogge, M., Van der Linden, M., Fabrigoule, C., et al. (2007a). Comparison of inhibitory functioning in mild Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Cortex*, in press.
- Collette, F., Germain, S., Adam, S., & Hogge, M. (2007b). Effects of normal aging on inhibitory processes in the domains of working memory, episodic memory and semantic memory. *En préparation*.
- Collette, F., Hogge, M., Salmon, E., & Van der Linden, M. (2006). Exploration of the neural substrates of executive functioning by functional neuroimaging. *Neuroscience*, 139, 209-221.
- Collette, F., Olivier, L., Van der Linden, M., Laureys, S., Delfiore, G., Luxen, A., et al. (2005a). Involvement of both prefrontal and inferior parietal cortex in dual-task performance. *Cognitive Brain Research*, 24, 237-251.
- Collette, F., Salmon, E., Baiteau, E., Degueldre, C., Luxen, A., & Maquet, P. (2003a). Transient and sustained cerebral responses during an updating task. *Neuroimage*, 22(Suppl.1), TH21.
- Collette, F., Salmon, E., Van der Linden, M., Chicherio, C., Belleville, S., Degueldre, C., et al.

- (1999a). Regional brain activity during tasks devoted to the central executive of working memory. *Cognitive Brain Research*, 7, 411-417.
- Collette, F., Schmidt, C., Scherrer, C., Adam, S., & Salmon, E. (2007c). Specificity of inhibitory deficits in normal aging and Alzheimer's disease. *Submitted*.
- Collette, F., Van der Linden, M., & Salmon, E. (1999b). Executive dysfunction in Alzheimer's disease. *Cortex*, 35, 57-72.
- Collette, F., Van der Linden, M., Bechet, S., & Salmon, E. (1999c). Phonological loop and central executive functioning in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 37, 905-918.
- Collette, F., Van der Linden, M., Delfiore, G., Degueldre, C., Luxen, A., & Salmon, E. (2001). The functional anatomy of inhibition processes investigated with the Hayling task. *Neuroimage*, 14, 258-267.
- Collette, F., Van der Linden, M., Delrue, G., & Salmon, E. (2002c). Frontal hypometabolism does not explain inhibitory dysfunction in Alzheimer's disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 16, 228-238.
- Collette, F., Van der Linden, M., Juillerat, A., & Meulemans, T. (2003b). A cognitive neuropsychological approach to Alzheimer's disease. In R. Mulligan, M. Van der Linden & A. Juillerat (Eds.), *Clinical management of early Alzheimer's disease* (pp. 33-73). Mahwah: Erlbaum.
- Collette, F., Van der Linden, M., Laureys, S., Arigoni, F., Delfiore, G., Degueldre, C., et al. (2007d). Mapping the updating process: Common and specific brain activations across different versions of the running span task. *Cortex*, *In Press*.
- Collette, F., Van der Linden, M., Laureys, S., Delfiore, G., Degueldre, C., Del Fiore, G., et al. (2005b). Exploring the unity and diversity of the neural substrates of executive functioning. *Human Brain Mapping*, 25, 409-423.
- Connelly, S. L., & Hasher, L. (1993). Aging and the inhibition of spatial location. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 19, 1238-1250.
- Connelly, S. L., Hasher, L., & Zacks, R. (1991). Age and reading: The impact of distraction. *Psychology and Aging*, 6, 533-541.
- Corbetta, M., & Shulman, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature Reviews*, 31, 201-215.
- Corbetta, M., Shulman, G. L., Miezin, F. M., & Petersen, S. E. (1995). Superior parietal cortex activation during spatial attention shifts and visual feature conjunction. *Science*, 270, 802-805.
- Coull, J. T., & Frith, C. D. (1998). Differential activation of right superior parietal cortex and intraparietal sulcus by spatial and nonspatial attention. *Neuroimage*, 8, 176-187.
- Coull, J. T., Frith, C. D., Buchel, C., & Nobre, A. C. (2000). Orienting attention in time: behavioural and neuroanatomical distinction between exogenous and endogenous shifts. *Neuropsychologia*, 38, 808-819.
- Cowey, C. M., & Green, S. (1996). The hippocampus: A "working memory" structure? The effect of hippocampal sclerosis on working memory. *Memory*, 4, 19-30.
- Craick, F. I. M. (1986). A functional account of age differences in memory. In F. Klix & H. Hagendorf (Eds.), *Human memory and cognitive capabilities* (pp. 409-422). Amsterdam: Elsevier Press.
- Crockett, D., Bilsker, D., Hurwitz, T., & Kozak, J. (1986). Clinical utility of three measures of frontal lobe dysfunction in neuropsychiatric samples. *International Journal of Neuroscience*, 30, 241-248.
- Culham, J. C., & Kanwisher, N. G. (2001). Neuroimaging of cognitive functions in human parietal cortex. *Current Opinion in Neurobiology*, 11, 157-163.
- Cummings, J. L. (1993). Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Archives of Neurology*, 50, 873-880.
- Cummings, J. L., Mega, M., Gray, K., Rosenberg-Thompson, S., Carusi, D. A., & al., e. (1994). The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia.

- Neurology*, 44, 2308-2314.
- Curtis, C. E., Zald, D. H., Lee, J. T., & Pardo, J. V. (2000). Object and spatial alternation tasks with minimal delays activate the right anterior hippocampus proper in humans. *Neuroreport*, 11, 2203-2207.
- Dagenbach, D., & Carr, T. H. (1994). *Inhibitory processes in attention, memory and language*. San Diego: Academic Press.
- Dagher, A., Owen, A. M., Boecker, H., & Brooks, D. J. (1999b). Mapping the network for planning: A correlational PET activation study with the Tower of London task. *Brain*, 122, 1973-1987.
- Dalrymple-Alford, J. C., Kalders, A. S., Jones, R. D., & Watson, R. W. (1994). A central executive deficit in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 57, 360-367.
- Damasio, A. R., Van Hoesen, G. W., & Hyman, B. T. (1990). Reflections on the selectivity of neuropathological changes in Alzheimer's disease. In M. N. Schwartz (Ed.), *Modular deficits in Alzheimer type dementia*. (pp. 83-100). Cambridge: MIT Press.
- Danckert, J., Maruff, P., Crowe, S., & Currie, J. (1998). Inhibitory processes in covert orienting in patients with Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 12, 225-241.
- Daneman, M., & Carpenter, P. A. (1980). Individual differences in working memory and reading. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 19, 450-466.
- Dao-Castellana, M. H., Samson, Y., Legault, F., Martinot, J. L., Aubin, H. J., Crouzel, C., et al. (1998). Frontal dysfunction in neurologically normal chronic alcoholic subjects: Metabolic and neuropsychological findings. *Psychological Medicine*, 28, 1039-1048.
- Dassonville, P., Lewis, S. M., Zhu, X. H., Ugurbil, K., Kim, S. G., & Ashe, J. (2001). The effect of stimulus-response compatibility on cortical motor activation. *Neuroimage*, 13, 1-14.
- De Lacoste, M., & White, C. L. (1993). The role of cortical connectivity in Alzheimer's disease pathogenesis: a review and model system. *Neurobiology of Aging*, 14, 1-16.
- De Luca, J. (1992). Cognitive dysfunction after aneurysm of the anterior communicating artery. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 14, 924-934.
- de Zubizaray, G. I., Zelaya, F. O., Andrew, C., Williams, S. C. R., & Bullmore, E. T. (2000). Cerebral regions associated with verbal response initiation, suppression and strategy use. *Neuropsychologia*, 38, 1292-1304.
- Debeir, M. P., Passingham, R. E., Colebatch, J. G., Friston, K. J., Nixon, P. D., & Frackowiak, R. S. J. (1991). Cortical areas and the selection of movement: A study with PET. *Experimental Brain Research*, 84, 393-402.
- Delbeuck, X., Van der Linden, M., & Collette, F. (2003). Alzheimer's disease as a dysconnection syndrome. *Neuropsychology Review*, 13, 79-92.
- Della Sala, S., & Logie, R. (2002). Neuropsychological impairments of visual and spatial working memory. In A. D. Baddeley, M. D. Kopelman & B. A. Wilson (Eds.), *The handbook of memory disorders*. (pp. 271-292). Chichester: Wiley.
- Della Sala, S., Gray, C., Baddeley, A., Allamano, N., & Wilson, L. (1999). Pattern span: a tool for unwinding visuo-spatial memory. *Neuropsychologia*, 37, 1189-1199.
- Della Sala, S., Logie, R., Trivelli, C., Cubelli, R., & Marchetti, C. (1998). Dissociation between recency and span: Neuropsychological and experimental evidence. *Neuropsychology*, 12, 533-545.
- Della Sala, S., Muggia, S., Spinnler, H., & Zuffi, M. (1995). Cognitive modelling of face processing: Evidence from Alzheimer patients. *Neuropsychologia*, 33, 675-687.
- Dempster, F. N. (1991). The rise and fall of inhibitory mechanisms: Toward a unified theory of cognitive development and aging. *Developmental Review*, 12, 45-75.
- Dempster, F. N., & Brainerd, C. J. (1995). *Interference and inhibition in cognition*. San Diego: Academic Press.
- Dempster, F. N., & Corkill, A. J. (1999a). Individual differences in susceptibility to interference and

- general cognitive ability. *Acta Psychologica*, 101, 395-416.
- Dempster, F. N., & Corkill, A. J. (1999b). Interference and inhibition in cognition and behavior: Unifying themes for educational psychology. *Educational Psychology Review*, 11, 1-88.
- Derrfuss, J., Brass, M., & Yves von Cramon, D. (2004). Cognitive control in the posterior frontolateral cortex: evidence from common activations in task coordination, interference control, and working memory. *Neuroimage*, 23, 604-612.
- Derrfuss, J., Brass, M., Neumann, J., & von Cramon, D. I. (2005). Involvement of the inferior frontal junction in cognitive control: Meta-analyses of switching and Stroop studies. *Human Brain Mapping*, 25, 22-34.
- D'Esposito, M., & Grossman, M. (1996). The physiological basis of executive function and working memory. *The Neuroscientist*, 2, 345-352.
- D'Esposito, M., Detre, J. A., Alsop, C. D., Shin, R. K., Atlas, S., & Grossman, M. (1995). The neural basis of the central executive of working memory. *Nature*, 378, 279-281.
- D'Esposito, M., Postle, B. R., Ballard, D., & Lease, J. (1999a). Maintenance versus manipulation of information held in working memory: An event-related fMRI study. *Brain and Cognition*, 41, 66-86.
- D'Esposito, M., Postle, B. R., Jonides, J., & Smith, E. E. (1999). The neural substrate and temporal dynamics of interference effects in working memory as revealed by event-related functional MRI. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 96, 7514-7519.
- DiGirolamo, G. J., Kramer, A. F., Barad, V., Cepeda, N. J., Weissman, D. H., Milham, M. P., et al. (2001). General and task-specific frontal lobe recruitment in older adults during executive processes: A fMRI investigation of task-switching. *Neuroreport*, 12, 2065-2071.
- Dimitrov, M., Nakic, M., Elpern-Waxman, J., Granetz, J., O'Grady, J., Phipps, M., et al. (2003). Inhibitory attentional control in patients with frontal lobe damage. *Brain and Cognition*, 52, 258-270.
- Dorion, A. A., Sarazin, M., Hasboun, D., Hahn-Barma, V., Dubois, B., Zouaoui, A., et al. (2002). Relationship between attentional performance and corpus callosum morphometry in patients with Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 40, 946-956.
- Dove, A., Pollmann, S., Schubert, T., Wiggins, C. J., & Yves von Cramon, D. (2000). Prefrontal cortex activation in task switching: an event-related fMRI study. *Cognitive Brain Research*, 9, 103-109.
- Dreher, J.-C., & Faith Berman, K. (2002). Fractionating the neural substrate of cognitive control processes. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 99, 14595-14600.
- Dreher, J.-C., & Grafman, J. (2003). Dissociating the roles of the rostral anterior cingulate and the lateral prefrontal cortices in performing two tasks simultaneously or successively. *Cerebral Cortex*, 13, 329-339.
- Dreher, J.-C., Koechlin, E., Omar Ali, S., & Grafman, J. (2002). The roles of timing and task order during task switching. *Neuroimage*, 17, 95-109.
- Drewe, E. A. (1974). The effect of type and area of brain lesion on the Wisconsin Card Sorting Performance. *Cortex*, 10, 159-170.
- Drewe, E. A. (1975). Go-no go learning after frontal lobe lesions in humans. *Cortex*, 11, 8-16.
- Drzezga, A., Grimmer, T., Peller, M., Wermke, M., Siebner, H., Rauschecker, J. P., et al. (2005). Impaired cross-modal inhibition in Alzheimer disease. *PLoS Medicine*, 2, 986-995.
- du Boisgueheneuc, F., Levy, R., Volle, E., Seassau, M., Duffau, H., Kinkingnehun, S., et al. (2006). Functions of the left superior frontal gyrus in humans : a lesion study. *Brain*, 129, 3315-3328.
- Duchek, J., Balota, D. A., & Thessing, V. C. (1998). Inhibition of visual and conceptual information during reading in healthy aging and Alzheimer's disease. *Aging, Neuropsychology and Cognition*, 5, 169-181.
- Dulaney, C. L., & Rogers, W. A. (1994). Mechanisms underlying reduction in Stroop interference with practice for young and old adults. *Journal of Experimental Psychology: Learning*,

- Memory and Cognition*, 20, 470-484.
- Duncan, J., & Owen, A. M. (2000). Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands. *Trends in Neurosciences*, 23, 475-483.
- Duncan, J., Burgess, P., & Emslie, H. (1995). Fluid intelligence after frontal lobe lesions. *Neuropsychologia*, 33, 261-268.
- Duncan, J., Emslie, H., Williams, P., Johnson, R., & Freer, C. (1996). Intelligence and the frontal lobe: The organization of goal-directed behavior. *Cognitive Psychology*, 30, 257-303.
- Duncan, J., Johnson, R., Swales, M., & Freer, C. (1997). Frontal lobe deficits after head injury: Unity and diversity of function. *Cognitive Neuropsychology*, 14, 713-741.
- Duncan, J. & Miller, E.K. (2002). Cognitive focus through adaptative neural coding in the primate prefrontal cortex. In D.T. Stuss & R.T. Knight (Eds.), *Principles of frontal lobe function* (pp. 278-291). New-York: Oxford University Press.
- Duncan, J., Seitz, R. J., Kolodny, J., Bor, D., Herzog, H., Ahmed, A., et al. (2000). A neural basis for general intelligence. *Science*, 289, 457-460.
- Dunkin, J. T., Osato, S., & Leuchter, A. F. (1995). Relationships between EEG coherence and neuropsychological tests in dementia. *Clinical Electroencephalography*, 26, 47-59.
- Durstun, S., Thomas, K. M., Worden, M. S., Yang, Y., & Casey, B. J. (2002). The effect of preceding context on inhibition: An event-related fMRI study. *Neuroimage*, 16, 449-453.
- Egner, T., & Hirsch, J. (2005). Cognitive control mechanisms resolve conflict through cortical amplification of task relevant information. *Nature Neuroscience*, 8, 1784-1790.
- Elliot, R., Dolan, R. J., & Frith, C. D. (2000). Dissociable functions in the medial and lateral orbitofrontal cortex: Evidence from human neuroimaging studies. *Cerebral Cortex*, 8, 310-317.
- Elliot, R., Friston, K. J., & Dolan, R. J. (2000). Dissociable neural responses in human reward systems. *Journal of Neuroscience*, 20, 6159-6165.
- Emerson, M. J., & Miyake, A. (2003). The role of inner speech in task switching: A dual task investigation. *Journal of Memory and Language*, 48, 148-168.
- Engle, R. W. (2002). Working memory capacity as executive attention. *Psychological Science*, 11, 19-23.
- Engle, R. W., Kane, M. J., & Tuholski, S. W. (1999a). Individual differences in working memory capacity and what they tell us about controlled attention, general fluid intelligence, and functions of the prefrontal cortex. In A. Miyake & P. Shah (Eds.), *Models of working memory: mechanisms of active maintenance and executive control* (pp. 102-134). New-York: Cambridge University Press.
- Engle, R. W., Tuholski, S. W., Laughlin, J. E., & Conway, A. R. A. (1999b). Working memory, short-term memory, and general fluid intelligence: A latent variable approach. *Journal of Experimental Psychology: General*, 128, 309-331.
- Eriksen, B.A., & Eriksen, C.W. (1974). Effects of noise letters upon the identification of a target letter in a nonsearch task. *Perception & Psychophysics*, 16, 143-149.
- Eslinger, P. J., & Grattan, P. J. (1993). Frontal lobe and frontal striatal substrates for different forms of human cognitive flexibility. *Neuropsychologia*, 31, 17-28.
- Ettinger, U., Antonova, E., Crawford, T. J., Mitterschiffthaler, M. T., Goswami, S., Sharma, T., et al. (2005). Structural neural correlates of prosaccade and antisaccade eye movements in healthy humans. *Neuroimage*, 24, 487-494.
- Faith Berman, K. F., Ostrem, J. L., Randolph, C., Gold, J., Goldberg, T. E., Coppola, R., et al. (1995). Physiological activation of a cortical network during performance of the Wisconsin Card Sorting test: a positron emission tomography study. *Neuropsychologia*, 33, 1027-1046.
- Bhutani, G. E., Montaldi, D., Brooks, D. N., & McCulloch, J. (1992). A neuropsychological investigation into frontal lobe involvement in dementia of the Alzheimer type. *Neuropsychology*, 6, 211-224.

- Fan, J., Flombaum, J. I., McCandliss, B. D., Thomas, K. M., & Posner, M. I. (2003). Cognitive and brain consequence of conflict. *Neuroimage*, 18, 42-57.
- Faust, M. E., & Balota, D. A. (1997). Inhibition of return and visuospatial attention in healthy older adults and individuals with dementia of the Alzheimer type. *Neuropsychology*, 11, 13-29.
- Festa, E. K., Insler, R. Z., Salmon, D. P., Paxton, J., Hamilton, J. M., & Heindel, W. C. (2005). Neocortical disconnectivity disrupts sensory integration in Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 19, 728-738.
- Fink, G. R., Halligan, P. W., Marshall, J. C., Frith, C. D., Frackowiak, R. S. J., & Dolan, R. J. (1997). Neural mechanisms involved in the processing of global and local aspects of hierarchically organized verbal stimuli. *Brain*, 120, 1779-1791.
- Fisher, L. M., Freed, D. M., & Corkin, S. (1990). Stroop color-word test performance in patients with Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 12, 745-758.
- Fisk, J. E., & Sharp, C. A. (2004). Age-related impairment in executive functioning: Updating, inhibition, shifting and access. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 26, 874-890.
- Fisk, J. E., & Warr, P. (1996). Age and working memory: The role of perceptual speed, the central executive, and the phonological loop. *Psychology and Aging*, 11, 316-323.
- Floden, D., & Stuss, D. T. (2006). Inhibitory control is slowed in patients with right superior medial frontal damage. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 18, 1843-1849.
- Folstein, M., Folstein, S., & McHugh, P. R. (1975). Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12, 189-198.
- Foster, J. K., Black, S. E., Buck, H., & Bronskill, M. J. (1997). Ageing and executive functions: a neuroimaging perspective. In P. Rabbit (Ed.), *Methodology of frontal and executive function* (pp. 117-134). Hove: Psychology Press.
- Fournier, S., Larigauderie, P., & Ganoac'h, D. (2004). Exploring how the central executive works: a search for independant components. *Psychologica Belgica*, 44, 159-188.
- Fox, L. S., Olin, J. T., Erblich, J., Ippen, C. G., & Schneider, L. S. (1998). Severity of cognitive impairment in Alzheimer's disease affects list learning using the California Verbal Learning Test (CVLT). *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 13, 544-549.
- Franceschi, M., Anchisi, D., Pelati, O., Zuffi, M., Matarrese, M., & al., e. (2005). Glucose metabolism and serotonin receptors in the frontotemporal lobe degeneration. *Annals of Neurology*, 57, 216-225.
- Freedman, D. J., Riesenhuber, M., Poggio, T., & Miller, E. K. (2001). Categorical representation of visual stimuli in the primate prefrontal cortex. *Science*, 291, 312-316.
- Fridriksson, J., Nettles, C., Davis, M., Morrow, L., & Montgomery, A. (2006). Functional communication and executive function in aphasia. *Clinical Linguistics and Phonetics*, 20, 401-410.
- Friedman, N. P., & Miyake, A. (2004). The relations among inhibition and interference control functions: A latent variable analysis. *Journal of Experimental Psychology: General*, 133, 101-135.
- Frisoni, G. B., Beltramello, A., Geroldi, C., Weiss, C., Bianchetti, A., & Trabucchi, M. (1996a). Brain atrophy in frontotemporal dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 61, 157-165.
- Frisoni, G. B., Beltramello, A., Weiss, C., Geroldi, C., Bianchetti, A., & Trabucchi, M. (1996b). Usefulness of simple measures of temporal lobe atrophy in probable Alzheimer's disease. *Dementia*, 7, 15-22.
- Friston, K. J. (1994). Functional and effective connectivity in neuroimaging: A synthesis. *Human Brain Mapping*, 2, 56-78.
- Friston, K. J., & Price, C. J. (2001). Dynamic representations and generative models of brain function. *Brain Research Bulletin*, 54, 275-285.

- Friston, K. J., Buechel, C., Fink, G. R., Morris, J., Rolls, E., & Dolan, R. J. (1997). Psychophysiological and modulatory interactions in neuroimaging. *Neuroimage*, 6, 218-229.
- Friston, K. J., Holmes, A. P., Price, C. J., Büchel, C., & Worsley, K. J. (1999). Multisubject fMRI studies and conjunction analysis. *Neuroimage*, 10, 385-396.
- Frith, C. D., Friston, K. J., Liddle, P. F., & Frackowiak, R. S. J. (1991). A PET study of word finding. *Neuropsychologia*, 29, 1137-1148.
- Fuld, P., Katzman, R., Davies, P., & Terry, R. D. (1982). Intrusions as a sign of Alzheimer dementia: chemical and pathological verification. *Annals of Neurology*, 11, 155-159.
- Funnel, E. (1996). The single case study and Alzheimer-type dementia. In R. G. Morris (Ed.), *The cognitive neuropsychology of Alzheimer-type dementia* (pp. 11-22). Oxford: Oxford University Press.
- Fuster, J. M. (1993). Frontal lobes. [Review]. *Current Opinion in Neurobiology*, 3, 160-165.
- Fuster, J. M. (2001). The prefrontal cortex - An update: Time is the essence. *Neuron*, 30, 319-333.
- Gabrieli, J. D. E., Poldrack, R. A., & Desmond, J. E. (1998). The role of prefrontal cortex in language and memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 95, 906-913.
- Garavan, H., & Stein, E. A. (1999). Right hemispheric dominance of inhibitory control: An event-related functional MRI study. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 96, 8301-8306.
- Garavan, H., Ross, T., LI, S.-J., & Stein, E. A. (2000). A parametric manipulation of central executive functioning. *Cerebral Cortex*, 10, 585-592.
- Gathercole, S. E., & Baddeley, A. D. (1993). *Working memory and language*. Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Gathercole, S. E., Frankish, C. R., Pickering, S. J., & Peaker, S. (1999). Phonotactic influences on short-term memory. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition*, 25, 84-95.
- Gathercole, S. E., Willis, C., Emslie, H., & Baddeley, A. D. (1991). The influences of number of syllables and wordlikeness on children's repetition of nonwords. *Applied Psycholinguistics*, 12, 349-367.
- Gazzaniga, M. S., Ivry, R. B., & Mangun, G. R. (1998). *Cognitive neuroscience: the biology of mind*. New York: W.W. Norton.
- Gehring, W. J., & Knight, R. T. (2002). Lateral prefrontal damage affects processing selection but not attention switching. *Cognitive Brain Research*, 13, 267-279.
- George, M. S., Ketter, T. A., Parekh, P. I., Rosinsky, N., Ring, H., Casey, B. J., et al. (1994). Regional brain activity when selecting a response despite interference: an H2O15 PET study of the Stroop and emotional Stroop. *Human Brain Mapping*, 1, 194-209.
- Germano, C., & Kinsella, G. J. (2005). Working memory and learning in early Alzheimer's disease. *Neuropsychology Review*, 15, 1-10.
- Gitelman, D. R., Penny, W. D., Ashburner, J., & Friston, K. J. (2003). Modeling regional and psychophysiological interactions in fMRI: the importance of hemodynamic deconvolution. *Neuroimage*, 19, 200-207.
- Godefroy, O., Cabaret, M., Petit-Chenal, V., Pruvo, J. P., & Rousseaux, M. (1999). Control functions of the frontal lobes. Modularity of the central-supervisory system? *Cortex*, 35, 1-20.
- Goldstein, B., Obrzut, J. E., John, C., Ledakis, G., & Armstrong, C. L. (2004). The impact of frontal and non-frontal brain tumor lesions on Wisconsin Card Sorting Test performance. *Brain and Cognition*, 54, 110-116.
- Gomez-Isla, T., & Hyman, B. (1997). Connections and cognitive impairment in Alzheimer's disease. In B. T. Hyman, C. Duyckaerts & Y. Christen (Eds.), *Connections, Cognition and Alzheimer's disease*. (pp. 149-166). Berlin: Springer.
- Grady, C. L., Furey, M. L., Pietrini, P., Horwitz, B., & Rapoport, S. I. (2001). Altered brain functional connectivity and impaired short-term memory in Alzheimer's disease. *Brain*, 124, 739-756.
- Greene, J. D. W., Hodges, J. R., & Baddeley, A. D. (1995). Autobiographical memory and executive

- functions in early dementia of Alzheimer type. *Neuropsychologia*, 33, 1647-1670.
- Gregory, C. A., & Hodges, J. R. (1996). Frontotemporal dementia: use of consensus criteria and prevalence of psychiatric features. *Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioral Neurology*, 9, 145-153.
- Gregory, C. A., McKenna, P. J. M., & Hodges, J. R. (1998). Dementia of frontal lobe type and simple schizophrenia: two sides of the same coin? *Neurocase*, 4, 1-6.
- Grimmer, T., Diehl, J., Drzezga, A., Forstl, H., & Kurz, A. (2004). Region-specific decline of cerebral glucose metabolism in patients with frontotemporal dementia: a prospective 18F-FDG-PET study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 18, 32-36.
- Grossi, D., Becker, J. T., Smith, C., & Trojano, L. (1993). Memory for visuospatial patterns in Alzheimer's disease. *Psychological Medicine*, 23, 65-70.
- Gurd, J. M., Amunts, K., Weiss, P. H., Zafiris, O., Zilles, K., Marshall, J. C., et al. (2002). Posterior parietal cortex is implicated in continuous switching between verbal fluency tasks: an fMRI study with clinical implications. *Brain*, 125, 1024-1038.
- Habib, M., & Poncet, M. (1991). Conduite diagnostique face à un syndrome démentiel. In M. Habib, Y. Joannette & M. Puel (Eds.), *Démences et syndromes démentiels. Approche neuropsychologique*. (pp. 15-28). Paris: Masson.
- Hamm, V. P., & Hasher, L. (1992). Age and the availability of inferences. *Psychology and Aging*, 7, 56-64.
- Hampel, H., Teipel, S. J., Alexander, G. E., Horwitz, B., Teichberg, D., Schapiro, M. B., et al. (1998). Corpus callosum atrophy is a possible indicator of region- and cell type-specific neuronal degeneration in Alzheimer's disease. *Archives of Neurology*, 55, 193-198.
- Hanyu, H., Asano, T., Sakurai, H., Imon, Y., Iwamoto, T., Takasaki, M., et al. (1999). Diffusion-weighted and magnetization transfer imaging of the corpus callosum in Alzheimer's disease. *Journal of Neurological Sciences*, 167, 37-44.
- Harnishfeger, K. (1995). The development of cognitive inhibition. Theories, definitions, and research evidence. In F. N. Dempster & C. J. Brainerd (Eds.), *Interference and inhibition in cognition* (pp. 176-206). London: Academic Press.
- Harrison, B. J., Shaw, M., Yücel, M., Purcell, M., Brewer, W. J., Strother, S. C., et al. (2005). Functional connectivity during Stroop task performance. *Neuroimage*, 24, 181-191.
- Hartley, A. A. (1993). Evidence for the selective preservation of spatial selective attention in old age. *Psychology and Aging*, 8, 371-379.
- Hartley, A. A., & Kieley, J. M. (1995). Adult age differences in the inhibition of return of visual attention. *Psychology and Aging*, 10, 670-684.
- Hartley, A. A., & Little, D. M. (1999). Age-related differences and similarities in dual-task interference. *Journal of Experimental Psychology: General*, 128, 416-449.
- Hartman, M., & Hasher, L. (1991). Aging and suppression: Memory for previously relevant information. *Psychology and Aging*, 6, 587-594.
- Hasher, L., & Zacks, R. (1979). Automatic and effortful processes in memory. *Journal of Experimental Psychology: General*, 108, 356-388.
- Hasher, L., Stoltzfus, E. R., Zacks, R. T., & Rypma, B. (1991). Age and inhibition. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition*, 17, 163-169.
- Hasher, L., Tonev, S. T., Lustig, C., & Zacks, R. (2001). Inhibitory control, environmental support, and self-initiated processing in aging. In M. Naveh-Benjamin, M. Moscovitch & H. L. I. Roediger (Eds.), *Perspectives on human memory and cognitive aging. Essays in honour of Fergus Craik* (pp. 286-297). New York: Psychology Press.
- Hasher, L., Zacks, R. T., & May, C. P. (1999). Inhibitory control, circadian arousal, and age. In D. Gopher & A. Koriati (Eds.), *Attention and Performance XVII, Cognitive Regulation of Performance: Interaction of Theory and Application* (pp. 653-675). Cambridge, MA: MIT Press.

- Hensel, A., Wolf, H., Kruggel, F., Riedel-Heller, S. G., Nikolaus, C., Arendt, A., et al. (2002). Morphometry of the corpus callosum in patients with questionable and mild dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 73, 59-61.
- Henson, R. N. A., Burgess, N., & Frith, C. D. (2000). Recoding, storage, rehearsal and grouping in verbal short-term memory: an fMRI study. *Neuropsychologia*, 38, 426-440.
- Herath, P., Klingberg, T., Young, J., Amunts, K., & Roland, P. (2001). Neural correlates of dual task interference can be dissociated from those of divided attention: an fMRI study. *Cerebral Cortex*, 11, 796-805.
- Herholz, K., Salmon, E., Perani, D., Baron, J.-C., Holthoff, V., Frölich, L., et al. (2002). Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET. *Neuroimage*, 17, 302-316.
- Hernandez, A. E., & Meschyan, G. (2006). Executive function is necessary to enhance lexical processing in a less proficient L2: Evidence from fMRI during picture naming. *Bilingualism, Language and Cognition*, 9, 177-188.
- Hogge, M. (2007). *Exploration du rôle des régions pariétales dans le fonctionnement exécutif : une approche cognitive, neuropsychologique et par imagerie cérébrale*. Université de Liège, Liège. (en preparation).
- Hogge, M., Polis, N., & Collette, F. (2006). *Evaluation des capacités de flexibilité dans le vieillissement normal*. Paper presented at the Réunion de Printemps de la Société de Neuropsychologie de Langue Française., Louvain-la-Neuve, Belgique.
- Honey, G. D., Bullmore, E. T., & Sharma, T. (2000). Prolonged reaction time to a verbal working memory task predicts increased power of posterior parietal cortical activation. *Neuroimage*, 12, 495-503.
- Hopfinger, J. B., Buonocore, M. H., & Mangun, G. (2000). The neural mechanisms of top-down attentional control. *Nature Neuroscience*, 3, 284-291.
- Hornak, J., O'Doherty, J., Braham, J., Rolls, E. T., Morris, R. G., & al., e. (2004). Reward-related reversal learning after surgical excisions in orbito-frontal or dorsolateral prefrontal cortex in humans. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 16, 463-478.
- Horwitz, B., Grady, C. L., Schlageter, N. L., Duara, R., & Rapoport, S. I. (1987). Intercorrelation of regional cerebral glucose metabolic rates in Alzheimer's disease. *Brain Research*, 407, 294-306.
- Horwitz, B., McIntosh, A. R., Haxby, J. V., Furey, M., Salerno, J. A., Schapiro, M. B., et al. (1995). Network analysis of PET-mapped visual pathways in Alzheimer type dementia. *Neuroreport*, 6, 2287-2292.
- Houghton, G., & Tipper, S. P. (1994). A model of inhibitory mechanisms in selective attention. In D. Dagenbach & T. H. Carr (Eds.), *Inhibitory processes in attention, memory, and language*. (pp. 53-112). San Diego: Academic Press.
- Houx, P. J., Jolles, J., & Vreeling, F. W. (1993). Aging effects assessed with the Stroop color word test in childhood, adulthood, and aging. *Experimental Aging Research*, 19, 209-224.
- Hughes, C. P., Berg, L., Danziger, W. L., Coben, L. A., & Martin, L. R. (1982). A new clinical scale for the staging of dementia. *British Journal of Psychiatry*, 140, 566-572.
- Huizinga, M., Dolan, C. V., & van der Molen, M. W. (2006). Age-related change in executive function: Developmental trends and a latent variable analysis. *Neuropsychologia*, 44, 2017-2036.
- Hulme, C., Maughan, S., & Brown, G. D. A. (1991). Memory for familiar and unfamiliar words: evidence for a long term memory contribution to short term memory span. *Journal of Memory and Language*, 30, 685-701.
- Hulme, C., Roodenrys, S., & Mercer, R. (1995). The role of long-term memory mechanisms in memory span. *British Journal of Psychology*, 86, 527-536.
- Humes, G. E., Welsh, M. C., Retzlaff, P., & Cookson, N. (1997). Tower of Hanoi and London:

- Reliability and validity of two executive function tests. *Assessment*, 4, 249-257.
- Iacobini, M., Woods, R. P., & Mazziotta, J. C. (1998). Bimodal (auditory and visual) left frontoparietal circuitry for sensorimotor integration and sensorimotor learning. *Brain*, 121, 2135-2143.
- Imaruoka, T., Yanagida, T., & Miyauchi, S. (2003). Attentional set for external information activates the right intraparietal area. *Cognitive Brain Research*, 16, 199-209.
- Jagust, W. L., Reed, B. R., Seab, J. P., Kramer, J. H., & Budinger, T. F. (1989). Clinical-physiologic correlates of Alzheimer's disease and frontal lobe dementia. *American Journal of Physiologic Imaging*, 4, 89-96.
- Jahanshashi, M., Dirnberger, G., Fuller, R., & Frith, C. D. (2000). The role of the dorsolateral prefrontal cortex in random number generation: A study with positron emission tomography. *Neuroimage*, 12, 713-725.
- Janowski, J. S., Kaye, J. A., & Carper, R. A. (1996). Atrophy of the corpus callosum in Alzheimer's disease versus healthy aging. *Journal of American Geriatric Society*, 44, 798-803.
- Jelic, V., Shigeta, M., Julin, P., Almkvist, O., Winblad, B., & Wahlund, L.-O. (1996). Quantitative electroencephalography power and coherence in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Dementia*, 7, 314-323.
- Jennings, J. M., & Merikle, P. M. (1993). Automatic versus intentional uses of memory: Aging, attention, and control. *Psychology and Aging*, 8, 283-293.
- Joanette, Y., Ska, B., Poissant, A., & Béland, R. (1992). Neuropsychological aspects of Alzheimer's disease: Evidence for inter- and intra-function heterogeneity. In F. Boller (Ed.), *Heterogeneity of Alzheimer's disease* (pp. 33-42). Berlin: Springer-Verlag.
- Johanson, A., & Hagberg, B. (1989). Psychometric characteristics in patients with frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 8, 129-137.
- Johnson, J. K., Head, E., Kim, R., Starr, A., & Cotman, C. W. (1999). Clinical and pathological evidence for a frontal variant of Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 56, 1233-1239.
- Johnson, K. A., Jones, K., Holman, B. L., Becker, J. A., Spiers, P. A., Satlin, A., et al. (1998). Preclinical prediction of Alzheimer's disease using SPECT. *Neurology*, 50, 1563-1571.
- Jonides, J., Marshuetz, C., Smith, E. E., Reuter-Lorenz, P. A., & Koeppe, R. A. (2000). Age differences in behavior and PET activation reveal differences in interference resolution in verbal working memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12, 188-196.
- Jonides, J., Schumacher, E. H., Smith, E. E., Lauber, E. J., Awh, E., Minoshima, S., et al. (1997). Verbal working memory load affects regional brain activation as measured by PET. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 9, 462-475.
- Jonides, J., Smith, E. E., Marshuetz, C., Koeppe, R. A., & Reuter-Lorenz, P. A. (1998). Inhibition in verbal working memory revealed by brain activation. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 95, 8410-8413.
- Just, M. A., Carpenter, P. A., Keller, T. A., Emery, E., Zajac, H., & Thulborn, K. R. (2001). Interdependence of nonoverlapping cortical systems in dual cognitive tasks. *Neuroimage*, 14, 417-426.
- Kane, M. J., & Engle, R. W. (2002). The role of prefrontal cortex in working-memory capacity, executive attention, and general fluid intelligence: An individual-differences perspective. *Psychonomic Bulletin & Review*, 9, 637-671.
- Kane, M. J., Hasher, L., Stoltzfus, E. R., Zacks, R. T., & Connelly, S. L. (1994). Inhibitory attentional mechanisms and aging. *Psychology and Aging*, 9, 103-112.
- Kane, M. J., May, C. P., Hasher, L., Rahhal, T., & Stoltzfus, E. R. (1997). Dual mechanisms of negative priming. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 23, 632-650.
- Kanwisher, N., & Wojciulik, E. (2000). Visual attention: insights from brain imaging. *Nature Reviews*, 1, 91-100.

- Karnath, H. O., Wallesch, C. W., & Zimmerman, P. (1991). Mental planning and anticipatory processes with acute and chronic frontal lobe lesions: A comparison of maze performance in routine and non-routine situations. *Neuropsychologia*, 29, 271-290.
- Kaszniak, A. W., Poon, L. W., & Riege, R. W. (1986). Assessing memory deficits: An information-processing approach. In T. Crook, L. Poon & W. Leonard (Eds.), *Handbook for clinical memory assessment of older adults*. (pp. 168-188). Washington: American Psychological Association.
- Keele, S. W., & Rafal, R. (2000). Deficits in task set in patients with left prefrontal cortex lesions. In S. Monsell & J. Driver (Eds.), *Control of cognitive processes: Attention and performance* (pp. 627-651). Cambridge (MA): MIT Press.
- Kennedy, A. M., & Frackowiak, R. S. J. (1994). Positron emission tomography. In A. Burns & R. Levy (Eds.), *Dementia* (pp. 457-474). London: Chapman & Hall.
- Kessler, J., Mielke, R., Grond, M., Herholz, K., & Weiss, W. D. (2000). Frontal lobe tasks do not reflect frontal lobe functioning in patients with probable Alzheimer's disease. *International Journal of Neuroscience*, 104, 1-15.
- Kieley, J. M., & Hartley, A. A. (1997). Age-related equivalence of identity suppression in the Stroop color-word task. *Psychology and Aging*, 12, 22-29.
- Kimberg, D.Y., D'Esposito, M., & Farah, M.J. (1997). Effects of bromocriptine on human subjects depend on working memory capacity. *Neuroreport*, 6, 3581-3585.
- Kimberg, D. Y., & Farah, M. J. (1993). A unified account of cognitive impairments following frontal lobe damage: the role of working memory in complex, organized behavior. *Journal of Experimental Psychology: General*, 122, 411-438.
- Klauer, K. C., & Zhao, Z. (2004). Double dissociations in visual and spatial short-term memory. *Journal of Experimental Psychology: General*, 133, 355-381.
- Klein, M., Ponds, R., Houx, P. J., & Jolles, J. (1997). Effects of test duration on age-related differences in Stroop interference. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 19, 77-82.
- Klein, R. M., & Taylor, T. L. (1994). Categories of cognitive inhibition with reference to attention. In D. Dagenbach & T. H. Carr (Eds.), *Inhibitory processes in attention, memory and language*. (pp. 113-150). San Diego, CA: Academic Press.
- Klingberg, T. (1998). Concurrent performance of two working memory tasks: Potential mechanisms of interference. *Cerebral Cortex*, 8, 593-601.
- Koechlin, E., Ody, C., & Kouneiher, F. (2003). The architecture of cognitive control in the human prefrontal cortex. *Science*, 302, 1181-1185.
- Konishi, J., Nakajima, K., Uchida, I., Kameyama, M., Nakahara, K., Sekihara, K., et al. (1998). Transient activation of inferior prefrontal cortex during cognitive set shifting. *Nature Neuroscience*, 1, 80-84.
- Konishi, S., Hayashi, T., Uchida, I., Kikyo, H., Takahashi, E., & Miyashita, Y. (2002). Hemispheric asymmetry in human lateral prefrontal cortex during cognitive set shifting. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 99, 7803-7808.
- Konishi, S., Kawazu, M., Uchida, I., Kikyo, H., Asakura, I., & Miyashita, Y. (1999a). Contribution of working memory to transient activation in human inferior prefrontal cortex during performance of the Wisconsin card sorting test. *Cerebral Cortex*, 9, 745-753.
- Konishi, S., Nakajima, K., Uchida, I., Kikyo, H., Kameyama, M., & Miyashita, Y. (1999b). Common inhibitory mechanism in human inferior prefrontal cortex revealed by event-related functional MRI. *Brain*, 122, 981-991.
- Koss, E., Ober, B. A., Delis, D. C., & Friedland, R. P. (1984). The Stroop Color-Word Test: indicator of dementia severity. *International Journal of Neuroscience*, 24, 53-61.
- Kramer, A. F., Humphrey, D. G., Larish, J. F., Logan, G., & Strayer, D. (1994). Aging and inhibition: Beyond an unitary view of inhibitory processing in attention. *Psychology and Aging*, 9, 491-

- Kübler, A., Murphy, K., Kaufman, J., Stein, E. A., & Garavan, H. (2003). Co-ordination within and between verbal and visuospatial working memory: network modulation and anterior frontal recruitment. *Neuroimage*, 20, 1298-1308.
- LaBar, K. S., Gitelman, D. R., Parrish, T. B., & Mesulam, M. M. (1999). Neuroanatomic overlap of working memory and spatial attention networks: A functional MRI comparison with subjects. *Neuroimage*, 10, 695-704.
- Lafleche, G., & Albert, M. S. (1995). Executive function deficits in mild Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 9, 313-320.
- Laird, A. R., McMillan, K. M., Lancaster, J. L., Kochunov, P., Turkeltaub, P. E., Pardo, J. V., et al. (2005). A comparison of label-based review and ALE meta-analysis in the Stroop task. *Human Brain Mapping*, 25, 6-21.
- Lakmache, Y., Lassonde, M., Gauthier, S., Frigon, J.-Y., & Lepore, F. (1998). Interhemispheric dysconnection syndrome in Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 95, 9042-9046.
- Langley, L. K., Fuentes, L. J., Hochhalter, A. K., Brandt, J., & Overmier, J. B. (2001). Inhibition of return in aging and Alzheimer's disease: performance as a function of task demands and stimulus timing. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 23, 431-446.
- Langley, L. K., Overmier, J. B., Knopman, D. S., & Prod'Homme, M. S. (1998). Inhibition and habituation: Preserved mechanisms of attentional selection in aging and Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 12, 353-366.
- Larrue, V., Celsis, P., Bès, A., & Marc-Vergnes, J.-P. (1994). The functional anatomy of attention in humans: Cerebral blood flow changes induced by reading, naming and the Stroop effect. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 14, 958-962.
- Lavie, N. (2005). Distracted and confused? Selective attention under load. *Trends in Cognitive Sciences*, 9, 75-82.
- Le Moal, S., Reymann, J. M., Thomas, V., Cattenoz, C., Lieury, A., & Allain, H. (1997). Effect of normal aging and of Alzheimer's disease on episodic memory. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 8, 281-287.
- Le Roch, K., Rancurel, G., Poitrenaud, J., P., B., & Sebban, C. (1993). Fluidité verbale et cohérence EEG dans la maladie d'Alzheimer. *Neurophysiologie Clinique*, 23, 422-433.
- Le, T. H., Pardo, J. V., & Hu, X. (1998). 4-T fMRI study of nonspatial shifting of selective attention: cerebellar and parietal contribution. *Journal of Neurophysiology*, 79, 1535-1548.
- Lehto, J. (1996). Are executive function tests dependent on working memory capacity? *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 49A, 29-50.
- Lehto, J. E., Juujärvi, P., Kooistra, L., & Pulkkinen, L. (2003). Dimensions of executive functioning: Evidence from children. *British Journal of Developmental Psychology*, 21, 59-80.
- Lekeu, F., Marczewski, P., Van der Linden, M., Collette, F., Degueldre, C., Delfiore, G., et al. (2002). Effects of incidental and intentional feature binding on recognition: a behavioural and PET activation study. *Neuropsychologia*, 40, 131-144.
- Leuchter, A. F., Newton, T. F., Cook, I. A., Walter, D. O., Rosenberg-Thompson, S., & Lachenbruch, P. A. (1992). Changes in brain functional connectivity in Alzheimer-type dementia and multi-infarct dementia. *Brain*, 115, 1543-1561.
- Leung, H. C., Skudlarski, P., Gatenby, J. C., Peterson, B. S., & Gore, J. C. (2000). An event-related functional MRI study of the Stroop color word interference task. *Cerebral Cortex*, 10, 552-560.
- Light, L. (1991). Memory and aging: Four hypotheses in search of data. *Annual Review of Psychology*, 42, 333-376.
- Lindsay, D. S., & Jacoby, L. L. (1994). Stroop process dissociation: The relationship between facilitation and interference. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and*

- Performance*, 20, 219-234.
- Liu, X., Banich, M. T., Jacobson, B. L., & Tanabe, J. L. (2004). Common and distinct neural substrates of attentional control in an integrated Simon and spatial Stroop task as assessed by event-related fMRI. *Neuroimage*, 22, 1097-1106.
- Locatelli, T., Cursi, M., Liberati, D., Franceschi, M., & Comi, G. (1998). EEG coherence in Alzheimer's disease. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 106, 229-237.
- Logan, G. D. (1994). On the ability to inhibit thought and action: A user's guide to the stop-signal paradigm. In D. Dagenbach & T. H. Carr (Eds.), *Inhibition processes in attention, memory and language* (pp. 189-239). San Diego, CA: Academic press.
- Logan, G. D., & Cowan, W. B. (1984). On the ability to inhibit thought and action: A theory of an act of control. *Psychological Review*, 91, 295-327.
- Logie, R. H. (1993). Working memory in everyday cognition. In G. M. Davies & R. H. Logie (Eds.), *Memory in everyday life* (pp. 173-218). Amsterdam: Elsevier Publishers B.V.
- Logie, R. H. (1995). *Visual working memory*. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- Logie, R., & Marchetti, C. (1991). Visuo-spatial working memory: Visual, spatial or central executive? In R. H. Logie & M. Denis (Eds.), *Mental images in human cognition* (pp. 105-115). Amsterdam: North Holland Press.
- Lough, S., Kipps, C. M., Treise, C., Watson, P., Blair, J. R., & Hodges, J. R. (2006). Social reasoning, emotion and empathy in frontotemporal dementia. *Neuropsychologia*, 44, 950-958.
- Lowe, C., & Rabbit, P. (1997). Cognitive models of aging and frontal lobe deficits. In P. Rabbitt (Ed.), *Methodology of frontal and executive functions*. (pp. 39-59). Hove: Psychology Press.
- Luks, T. L., Simpson, G. V., Feiwell, R. J., & Miller, W. L. (2002). Evidence for anterior cingulate cortex involvement in monitoring preparatory attentional set. *Neuroimage*, 17, 792-802.
- Lyketsos, C. G., & Olin, J. (2002). Depression in Alzheimer's disease: Overview and treatment. *Biological Psychiatry*, 52, 243-252.
- Macdonald, A. W., Cohen, J. D., Stenger, V. A., & Carter, C. S. (2000). Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. *Science*, 288, 1835-1838.
- Mack, J. L., & Patterson, M. B. (1995). Executive dysfunction and Alzheimer's disease: Performance on a test of planning ability, the Porteus Maze Test. *Neuropsychology*, 9, 556-564.
- MacLeod, C. M., Dodd, M. D., Sheard, E. D., Wilson, D. E., & Bibi, U. (2003). In opposition to inhibition. In B.H. Ross (Ed.). *The psychology of learning and motivation*, vol.43 (pp. 163-214). San Diego, CA: Academic Press.
- Majerus, S., & Van der Linden, M. (2001). La composante verbale de la mémoire de travail: le modèle de Baddeley et les conceptions apparentées. In S. Majerus, M. Van der Linden & C. Belin (Eds.), *Relations entre perception, mémoire de travail et mémoire à long terme* (pp. 13-50). Marseille: Solal.
- Majerus, S., Bastin, C., Poncelet, M., Van der Linden, M., Salmon, E., Collette, F., et al. (2007). Short-term memory and the left intraparietal sulcus: Focus of attention? Further evidence from a face short-term memory paradigm. *Neuroimage*, *In press*.
- Majerus, S., Poncelet, M., Van der Linden, M., Albouy, G., Salmon, E., Sterpenich, V., et al. (2006). The left intraparietal sulcus and verbal short-term memory : focus of attention or serial order? *Neuroimage*, 32, 880-891.
- Manes, F., Sahakian, B., Clark, L., Rogers, R., Antoun, N., Aitken, M., et al. (2002). Decision-making processes following damage to the prefrontal cortex. *Brain*, 125, 624-639.
- Mann, U. M., Mohr, E., Gearing, M., & Chase, T. N. (1992). Heterogeneity in Alzheimer's disease: progression rate segregated by distinct neuropsychological and cerebral metabolic profiles. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 55, 956-959.
- Marczewski, P., & Van der Linden, M. (1999). Déficits cognitifs et fonctionnement frontal chez les patients schizophrènes. In M. Van der Linden, X. Seron, D. Le Gall & P. Andrés (Eds.),

- Neuropsychologie des lobes frontaux* (pp. 355-379). Marseille: Solal.
- Marshuetz, C., Smith, E. E., Jonides, J., DeGutis, J., & Chevenert, T. L. (2000). Order information in working memory: fMRI evidence for parietal and prefrontal mechanisms. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12(supplement 2), 130-144.
- Martin, A. (1990). Neuropsychology of Alzheimer's disease: The case for subgroups. In M. F. Schwartz (Ed.), *Modular deficits in Alzheimer-type dementia* (pp. 143-175). Cambridge, MA: MIT Press.
- Martin, A., Brouwers, P., Lalonde, F., Cox, C., Teleska, P., & Fedio, P. (1986). Towards a behavioral typology of Alzheimer's patients. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 8, 594-610.
- Martin, N., & Saffran, E. M. (1992). A computational account of deep dysphasia: Evidence from a single case study. *Brain and Language*, 43, 240-274.
- Martin, R. C., Lesch, M. F., & Bartha, M. C. (1999). Independence of input and output phonology in word processing and short-term memory. *Journal of Memory and Language*, 41, 3-29.
- Mattis, S. (1973). Dementia Rating Scale. Windsor: NFER-Nelson.
- Mattson, A. J., & Levin, H. S. (1992). Frontal lobe dysfunction following closed head injury: A review of the literature. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 178, 282-291.
- May, C. P., & Hasher, L. (1998). Synchrony effects in inhibitory control over thought and action. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 24, 363-379.
- Mayr, U., Diedrichsen, J., Ivry, R., & Keele, S. W. (2006). Dissociating task-set selection from task set inhibition in the prefrontal cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 18, 14-21.
- McDowd, J. M., & Oseas-Kreger, D. M. (1991). Aging, inhibitory processes, and negative priming. *Journal of Gerontology*, 46, P340-P345.
- McDowell, S., Whyte, J., & D'Esposito, M. (1997). Working memory impairments in traumatic brain injury: Evidence from a dual task paradigm. *Neuropsychologia*, 35, 1341-1353.
- McKhann, G. M., Albert, M. S., Grossman, M., Miller, B., Dickson, D., & al., e. (2001). Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia: report of the Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's disease. *Archives of Neurology*, 58, 1803-1809.
- Mecklinger, A. D., von Cramon, D. I., Springer, A., & Matthes-von Cramon, G. (1999). Executive control functions in task switching: evidence from brain injured patients. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 21, 606-619.
- Mega, M. S., Cummings, J. L., Fiorello, T., & Gornbein, J. (1996). The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease. *Neurology*, 46, 130-135.
- Meguro, K., Constans, J.-M., Shimada, M., Yamagushi, S., Ishizaki, J., Ishii, H., et al. (2003). Corpus callosum atrophy, white matter lesions, and frontal executive dysfunction in normal aging and Alzheimer's disease: A community-based study: The Tajiri project. *International Psychogeriatrics*, 15, 9-25.
- Mellers, J. C. D., Bullmore, E., Brammer, M., Williams, S. C. R., Andrew, C., Sachs, N., et al. (1995). Neural correlates of working memory in a visual letter monitoring task: an fMRI study. *Neuroreport*, 7, 109-112.
- Mesulam, M. M. (2000). Attentional networks, confusional states, and neglect syndromes. In M. M. Mesulam (Ed.), *Principles of behavioral and cognitive neurology*. (pp. 174-256). New-York: Oxford University Press.
- Milham, M. P., Banich, M. T., & Barad, V. (2003). Competition for priority in processing increases prefrontal cortex's involvement in top-down control: an event-related fMRI study of the Stroop task. *Cognitive Brain Research*, 17, 212-222.
- Milham, M. P., Banich, M. T., Webb, A., Barad, V., Cohen, N. J., Wszalek, T., et al. (2001). The relative involvement of anterior cingulate and prefrontal cortex in attentional control depends on nature of conflict. *Cognitive Brain Research*, 12, 467-473.
- Milham, M. P., Erickson, K. I., Banich, M. T., Kramer, A. F., Webb, A., Wszalek, T., et al. (2002).

- Attentional control in the aging brain: Insights from an fMRI study of the Stroop task. *Brain and Cognition*, 49, 277-296.
- Miller, B. L., Cummings, J. L., Villanueva-Meyer, J., Boone, K., Mehninger, C. M., Lesser, I. M., et al. (1991). Frontal lobe degeneration: Clinical, neuropsychological, and SPECT characteristics. *Neurology*, 41, 1374-1382.
- Milner, B. (1963). Effects of different lesions on card sorting. *Archives of Neurology*, 9, 90-100.
- Milner, B. (1964). Some effects of frontal lobectomy in man. In J. M. Warren & K. Akert (Eds.), *The frontal granular cortex and behavior* (pp. 313-334). New-York: McGraw-Hill.
- Mitchell, K., Johnson, M. K., Raye, C. L., & D'Esposito, M. (2000). fMRI evidence of age-related hippocampal dysfunction in feature binding in working memory. *Cognitive Brain Research*, 10, 189-196.
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., & Howerter, A. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contribution to complex "frontal lobe" tasks: A latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, 41, 49-100.
- Mohr, H. M., & Linden, D. E. J. (2005). Separation of the systems for color and spatial manipulation in working memory revealed by a dual task procedure. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 17, 355-366.
- Monsell, S. (2003). Task switching. *Trends in Cognitive Sciences*, 7, 134-140.
- Morris, N., & Jones, D. M. (1990). Memory updating in working memory: The role of the central executive. *British Journal of Psychology*, 81, 111-121.
- Morris, R. G. (1986). Short-term forgetting in senile dementia of the Alzheimer's type. *Cognitive Neuropsychology*, 3, 77-97.
- Morris, R. G. (1994a). Recent developments in the neuropsychology of dementia. *International Review of Psychiatry*, 6, 85-107.
- Morris, R. G. (1994b). Working memory in Alzheimer-type dementia. *Neuropsychology*, 8, 544-554.
- Morris, R. G. (1996). Neurobiological correlates of cognitive dysfunction. In R. G. Morris (Ed.), *The cognitive neuropsychology of Alzheimer-type dementia* (pp. 223-254). Oxford: Oxford university press.
- Morris, R. G., Ahmed, S., Syed, G. M., & Toone, B. K. (1993). Neural correlates of planning ability: Frontal lobe activation during the Tower of London test. *Neuropsychologia*, 31, 1367-1378.
- Morrison, J., Scherr, S., Lewis, D., Campbell, M., Bloom, F., Rogers, J., et al. (1986). The laminar and regional distribution of neocortical somatostatin and neuritic plaques: Implications for Alzheimer's disease as a global neocortical disconnection syndrome. In A. Scheibel, A. Wechsler & M. Brazier (Eds.), *The biological substrates of Alzheimer's disease*. (pp. 115-131). Orlando: Academic Press.
- Mosconi, L., Pupi, A., De Cristofaro, M. T., Fayyaz, M., Sorbi, S., & Herholtz, K. (2004). Functional interactions of the entorhinal cortex: An 18F-FDG PET study on normal aging and Alzheimer's disease. *Journal of Nuclear Medicine*, 45, 382-392.
- Moulin, C. J. A., Perfect, T. J., Conway, M. A., North, A. S., Jones, R. W., & James, N. (2002). Retrieval-induced forgetting in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 40, 862-867.
- Mountain, M. A., & Snow-William, W. G. (1993). Wisconsin Card Sorting Test as a measure of frontal lobe pathology: A review. *Clinical neuropsychologist*, 7, 108-118.
- Nagahama, Y., Fukuyama, H., Yamauchi, H., Matsuzaki, S., Konishi, J., Shibasaki, H., et al. (1996). Cerebral activation during performance of a card sorting test. *Brain*, 119, 1667-1675.
- Nagahama, Y., Okada, T., Katsumi, Y., Hayashi, T., Yamauchi, H., Oyanagi, C., et al. (2001). Dissociable mechanisms of attentional control within the human prefrontal cortex. *Cerebral Cortex*, 11, 85-92.
- Naggara, O., Oppenheim, C., Rieu, D., Raoux, N., Rodrigo, S., Dalla Barba, G., et al. (2006). Diffusion tensor imaging in Alzheimer's disease. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 146, 243-249.

- Nakano, S., Asada, T., Yamashita, F., Kitamura, N., Matsuda, H., Hirai, S., et al. (2006). Relationship between antisocial behavior and regional cerebral blood flow in frontotemporal dementia. *Neuroimage*, 32, 301-306.
- Nathaniel-James, D. A., Fletcher, P., & Frith, C. D. (1997). The functional anatomy of verbal initiation and suppression using the Hayling test. *Neuropsychologia*, 35, 559-566.
- Navon, D. (1977). Forest before trees: The precedence of global features in visual perception. *Cognitive Psychology*, 9, 353-383.
- Neary, D., Snowden, J. S., Bowen, D. M., Sims, N. R., Mann, D. M. A., Benton, J. S., et al. (1986). Neuropsychological syndromes in presenile dementia due to cerebral atrophy. *Journal of Neurology*, 49, 163-174.
- Neary, D., Snowden, J. S., Gustafson, L., Passant, U., Stuss, D., Black, S., et al. (1998). Frontotemporal lobar degeneration. A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*, 51, 1546-1554.
- Neill, W. T. (1977). Inhibition and facilitation processes in selective attention. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 3, 444-450.
- Nelson, H. E. (1976). A modified card sorting test sensitive to frontal lobe deficits. *Cortex*, 12, 313-324.
- Nelson, J. K., Reuter-Lorenz, P. A., Sylvester, C.-Y. C., Jonides, J., & Smith, E. E. (2003). Dissociable neural mechanisms underlying response-based and familiarity-based conflict in working memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 100, 11171-11175.
- Nestor, P. G., Parasuraman, R., Haxby, J. V., & Grady, C. L. (1991). Divided attention and metabolic brain dysfunction in mild dementia of the Alzheimer's type. *Neuropsychologia*, 29, 379-387.
- Newman, S. D., Carpenter, P. A., Varma, S., & Just, M. A. (2003). Frontal and parietal participation in problem solving in the Tower of London: fMRI and computational modeling of planning and high-level perception. *Neuropsychologia*, 41, 1668-1682.
- Nichols, T., Brett, M., Andersson, J., Wager, T. Poline J.B. (2005). Valid conjunction inference with the minimum statistic. *Neuroimage*, 25, 653-660.
- Nielson, K. A., Langenecker, S. A., & Garavan, H. (2002). Differences in the functional neuroanatomy of inhibitory control across the adult life span. *Psychology and Aging*, 17, 56-71.
- Nigg, J. T. (2000). On inhibition/disinhibition in developmental psychopathology: Views from cognitive and personality psychology and a working inhibition taxonomy. *Psychological Bulletin*, 126, 220-246.
- Noël, X., Van der Linden, M., & Verbanck, P. (1999). Neurocognitive approach of just detoxified alcoholics (abstract). *Alcohol and Alcoholism, International Journal of the Medical Council on Alcoholism.*, 34, 450.
- Norman, D. A., & Shallice, T. (1986). Attention to action: Willed and automatic control of behavior. In R. J. Davidson, G. E. Schwartz & D. Shapiro (Eds.), *Consciousness and self regulation. Advances in research and theory.* (pp. 1-18). New-York: Plenum Press.
- O'Doherty, J., Kringelbach, M. L., Rolls, E. T., Hornak, J., & Andrews, C. (2001). Abstract reward and punishment representations in the human orbitofrontal cortex. *Nature Neuroscience*, 4, 95-102.
- O'Driscoll, G. A., Alpert, N. M., Matthyse, S. W., Levy, D. L., Rauch, S. L., & Holzman, P. S. (1995). Functional neuroanatomy of antisaccade eye movements investigated with positron emission tomography. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 92, 925-929.
- Olson, I. R., Page, K., Sledge Moore, K., Chatterjee, A., & Verfaellie, M. (2006). Working memory for conjunctions relies on the medial temporal lobe. *The Journal of Neuroscience*, 26, 4596-4601.
- Owen, A. M. (1997). The functional organization of working memory processes within human lateral frontal cortex: the contribution of functional neuroimaging. *European Journal of*

- Neuroscience*, 9, 1329-1339.
- Owen, A. M. (2000). The role of the lateral frontal cortex in mnemonic processing: The contribution of functional neuroimaging. *Experimental Brain Research*, 133, 33-43.
- Owen, A. M., Downes, J. J., Sahakian, B. J., Polkey, C. E., & Robbins, T. W. (1990). Planning and spatial working memory following frontal lobe lesions in man. *Neuropsychologia*, 28, 1021-1034.
- Owen, A. M., Doyon, J., Petrides, M., & Evans, A. C. (1996a). Planning and spatial working memory: A positron emission tomography study in humans. *European Journal of Neuroscience*, 8, 353-364.
- Owen, A. M., Lee, A. C., & Williams, E. J. (2000). Dissociating aspects of verbal working memory within the human frontal lobes: Further evidence for a "process-specific" model of lateral frontal organisation. *Psychobiology*, 28, 146-155.
- Owen, A. M., McMillan, K. M., Laird, A. R., & Bullmore, E. (2005). N-back working memory paradigm: A meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Human Brain Mapping*, 25, 46-59.
- Owen, A. M., Morris, R. G., Sahakian, B. J., Polkey, C. E., & Robbins, T. W. (1996b). Double dissociations of memory and executive functions in working memory tasks following frontal lobe excisions, temporal lobe excisions or amygdalo-hippocampectomy in man. *Brain*, 119, 1597-1615.
- Owen, A. M., Stern, C. E., Look, R. B., Tracey, I., Rosen, B. R., & Petrides, M. (1998). Functional organization of spatial and nonspatial working memory processing within the human lateral frontal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 95, 7721-7726.
- Pachana, N. A., Brauer Boone, K., Miller, B. L., Cummings, J. L., & Berman, N. (1996). Comparison of neuropsychological functioning in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 2, 505-510.
- Pantel, J., Schröder, J., Jauss, M., Essig, M., Minakaran, R., Schönknecht, P., et al. (1999). Topography of callosal atrophy reflects distribution of regional cerebral volume reduction in Alzheimer's disease. *Psychiatry Research*, 90, 181-192.
- Pardo, J. V., Pardo, P. J., Janer, K. W., & Raichle, M. E. (1990). The anterior cingulate cortex mediates processing selection in the Stroop attentional conflict paradigm. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 87, 256-259.
- Park, D., & Hedden, T. (2001). Working memory and aging. In M. Naveh-Benjamin, M. Moscovitch & H. L. I. Roediger (Eds.), *Perspectives on human memory and cognitive aging. Essays in honour of Fergus Craick* (pp. 148-160). Hove: Psychology Press.
- Pasquier, F. (1994). *Troubles mnésiques et attentionnels dans la démence de type Alzheimer et la démence de type frontal*. Université Charles de Gaulle, Lille III.
- Pasquier, F., Lebert, F., Grymonprez, L., & Petit, H. (1995). Verbal fluency in dementia of frontal lobe type and dementia of Alzheimer type. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 58, 81-84.
- Passini, R., Rainville, C., Marchand, N., & Joannette, Y. (1995). Way finding in dementia of the Alzheimer type: planning abilities. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 17, 820-832.
- Paulesu, E., Frith, C. D., & Frackowiak, R. S. J. (1993). The neural correlates of the verbal component of working memory. *Nature*, 362, 342-345.
- Paulesu, E., Goldacre, B., Scifo, P., Cappa, S. F., Giraldi, M. C., Castiglioni, I., et al. (1997). Functional heterogeneity of left inferior frontal cortex as revealed by fMRI. *Neuroreport*, 8, 2011-2016.
- Pearson, R. C. A., Esiri, M. M., Hiorns, R. W., Wilcock, G. K., & Powell, T. P. S. (1985). Anatomical correlates of the distribution of the pathological changes in the neocortex in Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 82, 4531-4534.

- Perret, E. (1974). The left frontal lobe of man and the suppression of habitual responses in verbal categorical behavior. *Neuropsychologia*, 12, 323-330.
- Perry, R. J., & Hodges, J. R. (1999). Attention and executive deficits in Alzheimer's disease. A critical review. *Brain*, 122, 383-404.
- Perry, R. J., & Hodges, J. R. (2000). Differentiating frontal and temporal variant frontotemporal dementia from Alzheimer's disease. *Neurology*, 54, 2277-2284.
- Peterson, B. S., Skudlarski, P., Gatenby, J. C., Zhang, H., Anderson, A. W., & Gore, J. C. (1999). An fMRI study of Stroop word-color interference: Evidence for cingulate subregions subserving multiple distributed attentional systems. *Biological Psychiatry*, 45, 1237-1258.
- Peterson, T. S., Kane, M. J., Alexander, G. M., Lacadie, C., Skudlarski, P., Leung, H. C., et al. (2002). An event-related functional MRI study comparing interference effects in the Simon and Stroop tasks. *Cognitive Brain Research*, 13, 427-440.
- Péters F., Perani D., Herholz K., Holthoff V., Beuthien-Baumann, B., Sorbi S., Puppi A., Degueldre C., Lemaire C., Collette F., Salmon E. (2006). Orbitofrontal dysfunction related to both apathy and disinhibition in fronto-temporal dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 21, 373-379.
- Phelps, E. A., Hyder, F., Blamire, A. M., & Shulman, R. G. (1997). FMRI of the prefrontal cortex during overt verbal fluency. *Neuroreport*, 8, 561-565.
- Picton, T. W., Stuss, D. T., Alexander, M. P., Shallice, T., Binns, M. A., & Gillingham, S. (2006). Effects of frontal lesions on response inhibition. *Cortex*, *In press*.
- Pijnenburg, Y. A. L., vd Made, Y., van Cappellen van Walsum, A. M., Knol, D. L., Scheltens, P., & Stam, C. J. (2004). EEG synchronization likelihood in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease during a working memory task. *Clinical Neurophysiology*, 115, 1332-1339.
- Pillon, B., Dubois, B., Lhermitte, F., & Agid, Y. (1986). Heterogeneity of cognitive impairment in progressive supranuclear palsy, Parkinson's disease and Alzheimer's disease. *Neurology*, 36, 1179-1185.
- Ploner, C. J., Gaymard, B. M., Rivaud-Péchoux, S., & Pierrot-Deseilligny, C. (2005). The prefrontal substrate of reflexive saccade inhibition in humans. *Biological Psychiatry*, 57, 1159-1165.
- Poirier, M., & Saint-Aubin, J. (1995). Memory for related and unrelated words: Further evidence on the influence of semantic factors in immediate serial recall. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 48A, 384-404.
- Pollack, I., Johnson, L. B., & Knaff, P. R. (1959). Running memory span. *Journal of Experimental Psychology*, 57, 137-146.
- Pollmann, S., Dove, A., von Cramon, D. Y., & Wiggins, C. J. (2000). Event-related fMRI: comparison of conditions with varying BOLD overlap. *Human Brain Mapping*, 9, 26-37.
- Porteus, S. D. (1922). *Studies in mental retardation*. Vineland, NJ: Training School at Vineland.
- Postle, B. R., & Brush, L. N. (2004a). The neural bases of the effects of item-nonspecific proactive interference in working memory. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 4, 379-392.
- Postle, B. R., Berger, J. S., & D'Esposito, M. (1999). Functional neuroanatomical double dissociation of mnemonic and executive control processes contributing to working memory performance. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 96, 12959-12964.
- Postle, B. R., Berger, J., Goldstein, J. H., Curtis, C. E., & D'Esposito, M. (2001). Behavioral and neurophysiological correlates of episodic coding, proactive interference, and list length effects in a running span verbal working memory task. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 1, 10-21.
- Postle, B. R., Brush, L. N., & Nick, A. M. (2004b). Prefrontal cortex and the mediation of proactive interference in working memory. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 4, 600-608.

- Prabhakaran, V., Narayanan, K., Zhao, Z., & Gabrieli, J. D. E. (2000). Integration of diverse information in working memory within the frontal lobe. *Nature Neuroscience*, 3, 85-90.
- Price, C. J., Moore, C. J., & Friston, K. J. (1997). Subtractions, conjunctions and interactions in experimental design of activation studies. *Human Brain Mapping*, 5, 264-272.
- Rabbitt, P. (1997). Introduction: Methodologies and models in the study of executive function. In P. Rabbitt (Ed.), *Methodology of frontal and executive function* (pp. 1-38). Hove: Psychology Press.
- Ragland, J. D., Glahn, D. C., Gur, D. C., Censits, D. M., Smith, R. J., Mozley, P. D., et al. (1997). PET regional cerebral blood flow change during working and declarative memory: relationship with task performance. *Neuropsychology*, 11, 222-231.
- Rahman, S., Robbins, T. W., & Sahakian, B. J. (1999). Comparative cognitive neuropsychological studies of frontal lobe function: Implications for therapeutic strategies in frontal variant frontotemporal dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 10, 15-28.
- Rainville, C., Fabrigoule, C., Amieva, H., Lafont, S., & Dartigues, J. (1998). Problem solving deficits in patients with dementia of the Alzheimer's type on a tower of London task. *Brain and Cognition*, 37, 135.
- Randolph, C., Braun, A. R., Goldberg, T. E., & Chase, T. N. (1993). Semantic fluency in Alzheimer's, Parkinson's, and Huntington's disease: dissociation of storage and retrieval failures. *Neuropsychology*, 7, 82-88.
- Rankin, K. P., Rosen, H. J., Kramer, J. H., Schauer, G. F., Weiner, M. W., Schuff, N., et al. (2004). Right and left medial orbitofrontal volumes show an opposite relationship to agreeableness in FTD. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 17, 328-332.
- Raye, C. L., Johnson, M. K., Mitchell, K. J., Reeder, J. A., & Greene, E. J. (2002). Neuroimaging as a single thought: Dorsolateral PFC activity associated with refreshing just-activated information. *Neuroimage*, 15, 447-453.
- Razani, J., Brauer Boone, K., Miller, B. L., Lee, A., & Sherman, D. (2001). Neuropsychological performance of right- and left-frontotemporal dementia compared to Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 7, 468-480.
- Reed, H. (1970). Studies of interference process in short-term memory. *Journal of Experimental Psychology*, 84, 452-457.
- Rees, G., Frackowiak, R., & Frith, C. (1997). Two modulatory effects of attention that mediate object categorization in human cortex. *Science*, 275, 835-838.
- Reitan, R. M. (1958). Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual Motor Skills*, 8, 271-276.
- Repovš, G., & Baddeley, A. (2006). The multi-component model of working memory: explorations in experimental cognitive psychology. *Neuroscience*, 139, 5-21.
- Reuter-Lorenz, P. A., & Mikels, J. A. (2005). A split-brain model of Alzheimer's disease? Behavioral evidence for comparable intra and interhemispheric decline. *Neuropsychologia*, 43, 1307-1317.
- Richer, F., Décary, A., Lapierre, M.-F., Rouleau, I., Bouvier, G., & Saint-Hilaire, J.-M. (1993). Target detection deficits in frontal lobectomy. *Brain and Cognition*, 21, 203-211.
- Ritchie, K., & Touchon, J. (1992). Heterogeneity in senile dementia of the Alzheimer type: Individual differences, progressive deterioration or clinical sub-types? *Journal of Clinical Epidemiology*, 45, 1391-1398.
- Robbins, T. W., Owen, A. M., Sahakian, B. J., Lawrence, A. D., McInnes, L., & Rabbitt, P. M. A. (1998). A study of performance on tests from the CANTAB battery sensitive to frontal lobe dysfunction in a large sample of normal volunteers: implications for theories of executive functioning and cognitive aging. *Journal of International Neuropsychological Society*, 4, 474-490.
- Roberts, R. J., Hager, L. D., & Heron, C. (1994). Prefrontal cognitive processes: Working memory and

- inhibition in the anti-saccade task. *Journal of Experimental Psychology: General*, 123, 374-393.
- Robinson, A. L., Heaton, R. K., Lehman, R. A. W., & Stilson, D. W. (1980). The utility of the Wisconsin Card Sorting test in detecting and localizing frontal lobe lesions. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 48, 605-614.
- Rogers, R. D., & Monsell, S. (1995). Costs of a predictable switch between simple cognitive tasks. *Journal of Experimental Psychology: General*, 124, 207-231.
- Rogers, R. D., Andrews, T. C., Grasby, P. M., Brooks, D. J., & Robbins, T. W. (2000). Contrasting cortical and subcortical activations produced by attentional-set shifting and reversal learning in humans. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12, 142-162.
- Rogers, R. D., Sahakian, B. J., Hodges, J. R., Polkey, C. E., Kennard, C., & Robbins, T. W. (1998). Dissociating executive mechanisms of task control following frontal lobe damage and Parkinson's disease. *Brain*, 121, 815-842.
- Rolls, E. T. (2000). The orbitofrontal cortex and reward. *Cerebral Cortex*, 10, 284-294.
- Rose, S. E., Chen, F., Chalk, J. B., Zelaya, F. O., Strugnell, W. E., Benson, M., et al. (2000). Loss of connectivity in Alzheimer's disease: An evaluation of white matter tract integrity with colour coded MR diffusion tensor imaging. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 69, 528-530.
- Rouleau, I., Salmon, D., & Vrbancic, M. (2002). Learning, retention and generalization of a mirror tracing skill in Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 24, 239-250.
- Rouleau, N., & Belleville, S. (1996). Irrelevant speech effect in aging: An assessment of inhibitory processes in working memory. *Journal of Gerontology: Psychological Sciences*, 51B, P356-P363.
- Rubia, K., Russel, T., Overmeyer, S., Brammer, M. J., Bullmore, E. T., Sharma, T., et al. (2001). Mapping motor inhibition: Conjunctive brain activations across different versions of Go/No-Go and stop tasks. *Neuroimage*, 13, 250-261.
- Rubia, K., Smith, A. B., Brammer, M. J., & Taylor, E. (2003). Right inferior prefrontal cortex mediates response inhibition while mesial prefrontal cortex is responsible for error detection. *Neuroimage*, 20, 351-358.
- Ruff, C. C., Woodward, T. S., Laurens, K. R., & Liddle, P. F. (2001). The role of the anterior cingulate cortex in conflict processing: evidence from Reverse Stroop Interference. *Neuroimage*, 14, 1150-1158.
- Rushworth, M. F. S., Passingham, R. E., & Nobre, A. C. (2002). Components of switching intentional set. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 14, 1139-1150.
- Sakai, K., & Passingham, R. E. (2004). Prefrontal selection and medial temporal lobe reactivation in retrieval of short-term verbal information. *Cerebral Cortex*, 14, 914-921.
- Sakai, K., Rowe, J. B., & Passingham, R. E. (2002). Active maintenance in prefrontal area 46 creates distractor-resistant memory. *Nature Neuroscience*, 5, 479-484.
- Salamé, P., & Baddeley, A. D. (1982). Disruption of short-term memory by unattended speech: Implications for the structure of working memory. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 21, 150-164.
- Salmon, D. P. (2000). Disorders of memory in Alzheimer's disease. In F. Boller & J. Grafman (Eds.), *Handbook of neuropsychology. 2nd Edition* (pp. 155-195). Amsterdam: Elsevier Science B.V.
- Salmon, E., Collette, F., Degueldre, C., Lemaire, C., & Franck, G. (2000). Voxel based analysis of confounding effects of age and dementia severity in cerebral cortex in Alzheimer's disease. *Human Brain Mapping*, 1, 39-48.
- Salmon, E., Garraux, G., Delbeuck, X., Collette, F., Kalbe, E., Zuendorf, G., et al. (2003). Frontotemporal dementia is characterized by ventromedial frontopolar metabolic impairment. *Neuroimage*, 20, 435-440.

- Salmon, E., Kerrouche, N., Herholtz, K., Perani, D., Holthoff, V., Beuthien-Baumanns, B., et al. (2006). Decomposition of metabolic brain clusters in the frontal variant of frontotemporal dementia. *Neuroimage*, 30, 871-878.
- Salmon, E., Sadzot, B., Maquet, P., Degueldre, C., Lemaire, C., Rigo, P., et al. (1994). Differential diagnosis of Alzheimer's disease with PET. *Journal of Nuclear Medicine*, 35, 391-398.
- Salmon, E., Van der Linden, M., Collette, F., Delfiore, G., Maquet, P., Degueldre, C., et al. (1996). Regional brain activity during working memory tasks. *Brain*, 119, 1617-1625.
- Salmon, E., Van der Linden, M., Vandenberghe, R., Delfiore, G., Degueldre, C., Luxen, A., et al. (2007). Contrasting brain activation in different shifting tasks. *Submitted*.
- Salthouse, T. A., & Becker, J. T. (1998). Independent effects of Alzheimer's disease on neuropsychological functioning. *Neuropsychology*, 12, 242-252.
- Salthouse, T. A., & Meinz, E. J. (1995). Aging, inhibition, working memory and speed. *Journal of Gerontology: Psychological Sciences*, 50, 297-306.
- Salthouse, T. A., Atkinson, T. M., & Berish, D. E. (2003). Executive functioning as a potential mediator of age-related cognitive decline in normal aging. *Journal of Experimental Psychology: General*, 132, 566-594.
- Salthouse, T. A., Thoth, J. P., Hancock, H. E., & Woodard, J. L. (1997). Controlled and automatic forms of attention: Process purity and the uniqueness of age-related influences. *Journal of Gerontology: Psychological Sciences*, 52B, P216-P228.
- Samson, D., Connolly, C., & Humphreys, G. W. (2007). When "happy" means "sad". Neuropsychological evidence for the right prefrontal cortex contribution to executive semantic processing. *Neuropsychologia*, 45, 896-904.
- Sarazin, M., Michon, A., Pillon, B., Samson, Y., Canuto, A., Gold, G., et al. (2003). Metabolic correlates of behavioral and affective disturbances in frontal lobe pathologies. *Journal of Neurology*, 250, 827-833.
- Sarazin, M., Pillon, B., Giannakopoulos, P., Rancurel, G., Samson, Y., & Dubois, B. (1998). Clinicometabolic dissociation of cognitive functions and social behavior in frontal lobe lesions. *Neurology*, 51, 142-148.
- Schneider, W., Dumais, S. T., & Shiffrin, R. M. (1984). Automatic and control processing and attention. In R. Parasuraman & D. R. Davies (Eds.), *Varieties of attention*. (pp. 1-27). Orlando, FL: Academic Press.
- Schumacher, E. H., Lauber, E., Awh, E., Jonides, J., Smith, E. E., & Koepp, R. A. (1996). PET evidence for an amodal verbal working memory system. *Neuroimage*, 3, 79-88.
- Sebastian, M. V., Menor, J., & Elusoa, R. (2001). Patterns of errors in short-term forgetting in AD and ageing. *Memory*, 9, 223-321.
- Seron, X., Van der Linden, M., & Andrès, P. (1999). Le lobe frontal: à la recherche de ses spécificités fonctionnelles. In M. Van der Linden, X. Seron, D. Le Gall & P. Andrès (Eds.), *Neuropsychologie des lobes frontaux* (pp. 33-88). Marseille: Solal.
- Shallice, T. (1982). Specific impairments of planning. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B*, 298, 199-209.
- Shallice, T. (1988). *From neuropsychology to mental structures*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Shallice, T., & Burgess, P. W. (1991). Deficits in strategy application following frontal lobe damage in man. *Brain*, 114, 727-741.
- Shallice, T., & Burgess, P. W. (1993). Supervisory control of action and thought selection. In A. D. Baddeley & L. Weiskrantz (Eds.), *Attention: selection, awareness and control: a tribute to Donald Broadbent*. (pp. 171-187). Oxford: Oxford University Press.
- Shallice, T., & Evans, M. E. (1978). The involvement of the frontal lobes in cognitive estimation. *Cortex*, 14, 294-303.
- Shaw, R. J. (1991). Age-related increases in the effects of automatic semantic activation. *Psychology*

- and Aging, 6, 595-604.
- Shiffrin, R. M., & Schneider, W. (1977). Controlled and human information processing II. Perceptual learning, automatic attending, and a general theory. *Psychological Review*, 84, 127-190.
- Shimamura, A. P. (2000). The role of prefrontal cortex in dynamic filtering. *Psychobiology*, 28, 207-218.
- Simkins-Bullock, J., Brown, G. G., Greiffenstein, M., Malik, G., & McGillicuddy, J. (1994). Neuropsychological correlates of short-term memory distractor tasks among patients with surgical repair of anterior communicating artery aneurysms. *Neuropsychology*, 8, 246-254.
- Simon, J. R., & Small, A. M. (1969). Processing auditory information: interference from an irrelevant cue. *Journal of Applied Psychology*, 53, 433-435.
- Sjogren, M., Gustafson, L., Wikkelso, C., & Wallin, A. (2000). Frontotemporal dementia can be distinguished from Alzheimer's disease and subcortical white matter dementia by an anterior-to-posterior rCBF-SPET ratio. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 11, 275-285.
- Smith, E. E., & Jonides, J. (1999). Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science*, 283, 1657-1661.
- Smith, E. E., Geva, A., Jonides, J., Miller, A., Reuter-Lorenz, P. A., & Koeppel, R. A. (2001). The neural basis of task switching in working memory: Effect of performance and aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 98, 2095-2100.
- Smith, E. E., Jonides, J., & Koeppel, R. A. (1996). Dissociating verbal and spatial working memory using PET. *Cerebral Cortex*, 6, 11-20.
- Smith, E. E., Marshuetz, C., & Geva, A. (2002). Working memory: findings from neuroimaging and patient studies. In J. Grafman (Ed.), *Handbook of Neuropsychology* (2nd ed., pp. 55-72). Amsterdam: Elsevier.
- Sohn, M.-H., Ursu, S., Anderson, J. R., Stenger, V. A., & Carter, C. S. (2000). The role of prefrontal cortex and posterior parietal cortex in task switching. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 97(24), 13448-13453.
- Spat, J., & Goldenberg, G. (1993). Component of random generation by normal subjects and patients with disexecutive syndrome. *Brain and Cognition*, 23, 231-242.
- Spearman, C. (1927). *The abilities of man*. New York: Macmillan.
- Spieler, D. H., Balota, D. A., & Faust, M. E. (1996). Stroop performance in healthy younger and older adults and in individuals with dementia of the Alzheimer's type. *Journal of Experimental Psychology*, 22, 461-479.
- Spinella, M. (2002). Correlations among behavioral measures of orbitofrontal function. *International Journal of Neuroscience*, 112, 1359-1369.
- Stam, C.J., Jones, B.F., Manshanden, I., van Cappellen van Walsum, A.M., Montez, T., Verbunt, J.P.A., et al. (2006). Magnetoencephalographic evaluation of resting-state functional connectivity in Alzheimer's disease. *Neuroimage*, 32, 1335-1344.
- Starkstein, S. E., & Robinson, R. G. (1997). Mechanism of disinhibition after brain lesion. *Journal of Nervous Mental Disorders*, 185, 108-114.
- Stoltzfus, E. R., Hasher, L., Zacks, R. T., Ulivi, M. S., & Goldstein, D. (1993). Investigation of inhibition and interference in younger and older adults. *Journal of Gerontology*, 48, P179-P188.
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 6, 643-661.
- Stuss, D. T., & Alexander, M. P. (2000). Executive functions and the frontal lobes: a conceptual view. *Psychological Research*, 63, 289-298.
- Stuss, D. T., Alexander, M. P., Hamer, L., Palumbo, C., Dempster, R., Binns, M., et al. (1998). The effects of focal anterior and posterior brain lesions on verbal fluency. *Journal of International Neuropsychological Society*, 4, 265-278.
- Stuss, D. T., Shallice, T., Alexander, M. P., & Picton, T. (1995). A multidisciplinary approach to

- anterior attentional functions. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 769, 191-212.
- Sullivan, M. P., Faust, M. E., & Balota, D. A. (1995). Identity negative priming in older adults and individuals with dementia of the Alzheimer type. *Neuropsychology*, 9, 537-555.
- Swainson, R., Cunnington, R., Jackson, G. M., Rorden, C., Peters, A. M., Morris, P. G., et al. (2003). Cognitive control mechanisms revealed by ERP and fMRI: evidence from repeated task-switching. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 15, 785-799.
- Swick, D., & Jovanovic, J. (2002). Anterior cingulate cortex and the Stroop task: Neuropsychological evidence for topographic specificity. *Neuropsychologia*, 40, 1240-1253.
- Sylvester, C.-Y. C., Wager, T. D., Lacey, S. C., Hernandez, L., Nichols, T. E., Smith, E. E., et al. (2003). Switching attention and resolving interference: fMRI measures of executive functions. *Neuropsychologia*, 41, 337-370.
- Takahashi, S., Yonezawa, H., Takahashi, J., Kudo, M., Inoue, T., & Tohgi, H. (2002). Selective reduction of diffusion anisotropy in white matter of Alzheimer's disease brains measured by 3.0 Tesla magnetic resonance imaging. *Neuroscience Letters*, 332, 45-48.
- Talairach, J., & Tournoux, P. (1988). *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain: 3-dimensional proportional system: an approach to cerebral imaging*. Stuttgart: Thieme.
- Taylor, S. F., Kornblum, S., Lauber, E. J., Minoshima, S., & Koeppe, R. A. (1997). Isolation of specific interference processing in the Stroop task: PET activation studies. *Neuroimage*, 6, 81-92.
- Teipel, S. J., Bayer, W., Alexander, G. E., Bodke, A. L. W., Zebuhr, Y., Teichberg, D., et al. (2003). Regional pattern of hippocampus and corpus callosum atrophy in Alzheimer's disease in relation to dementia severity: Evidence for early neocortical degeneration. *Neurobiology of Aging*, 24, 85-94.
- Teipel, S. J., Bayer, W., Alexander, G. E., Zebuhr, Y., Teichberg, D., Kulic, L., et al. (2002). Progression of corpus callosum atrophy in Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 59, 243-248.
- Teipel, S. J., Hampel, H., Alexander, G. E., Schapiro, M. B., Horwitz, B., Teichberg, D., et al. (1998). Dissociation between corpus callosum atrophy and white matter pathology in Alzheimer's disease. *Neurology*, 51, 1381-1385.
- Teipel, S. J., Hampel, H., Pietrini, P., Alexander, G. E., Horwitz, B., Daley, E., et al. (1999). Region-specific corpus callosum atrophy correlates with the regional pattern of cortical glucose metabolism in Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 56, 467-473.
- Thompson-Schill, S. L., D'Esposito, M., Aguirre, G. K., & Farah, M. J. (1997). Role of left inferior prefrontal cortex in retrieval of semantic knowledge: A reevaluation. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 94, 14792-14797.
- Thut, G., Schultz, W., Roelcke, U., Nienhusmeier, M., Missimer, J., & al., e. (1997). Activation of the human brain by monetary reward. *Neuroreport*, 8, 1225-1228.
- Tipper, S. (1985). The negative priming effect: Inhibitory effects of ignored primes. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 37A, 571-590.
- Tipper, S. P. (1991). Less attentional selectivity as a result of declining inhibition in older adults. *Bulletin of the Psychonomic Society*, 29, 45-47.
- Titov, N., & Knight, R. G. (1997). Adult age differences in controlled and automatic memory processing. *Psychology and Aging*, 12, 565-573.
- Troyer, A. K., Moscovitch, M., Winocur, G., Alexander, M. P., & Stuss, D. (1998). Clustering and switching on verbal fluency: The effects of focal frontal- and temporal-lobe lesions. *Neuropsychologia*, 36, 499-504.
- Turner, M. L., & Engle, R. W. (1989). Is working memory capacity task dependent? *Journal of Memory and Language*, 28, 127-154.
- Uylings, H. B. M., & de Brabander, J. M. (2002). Neuronal changes in normal human aging and Alzheimer's disease. *Brain and Cognition*, 49, 268-276.

- Van der Linden, M. (1998). The relationships between working memory and long-term memory. *Académie des Sciences, Paris, Sciences de la vie*, 321, 175-177.
- Van der Linden, M., & Poncelet, M. (1998). The role of working memory in language and communication disorders. In B. Stemmer & H. A. Whitaker (Eds.), *Handbook of neurolinguistics* (pp. 289-300). New York: Academic Press.
- Van der Linden, M., Collette, F., Salmon, E., Delfiore, G., Degueldre, C., Luxen, A., et al. (1999). The neural correlates of updating of information in verbal working memory. *Memory*, 7, 549-560.
- Van der Linden, M., Coyette, F., & Seron, X. (1992). Selective impairment of the "central executive" component of working memory: A single case study. *Cognitive Neuropsychology*, 9, 301-326.
- Van der Linden, M., Meulemans, T., Marczewski, P., & Collette, F. (2000). The relationships between episodic memory, working memory, and executive functions: the contribution of the prefrontal cortex. *Psychologica Belgica*.
- Van Hoesen, G. W. (1990). The dissection by Alzheimer's disease of cortical and limbic neural systems relevant to memory. In J. L. McGaugh, N. M. Weinberger & G. Lynch (Eds.), *Brain organization and memory: Cells, systems and circuits*. (pp. 234-261). Oxford: Oxford University Press.
- Vandenbergh, R., Gitelman, D. R., Parrish, T. B., & Mesulam, M. M. (2001). Functional specificity of superior parietal mediation of spatial shifting. *Neuroimage*, 14, 661-673.
- Vendrell, P., Junqué, C., Pujol, J., Jurado, M. A., Molet, J., & Grafman, J. (1995). The role of the prefrontal regions in the Stroop task. *Neuropsychologia*, 33, 341-352.
- Verhaeghen, P., & De Meersman, L. (1998a). Aging and the negative priming effect: a meta-analysis. *Psychology and Aging*, 13, 435-444.
- Verhaeghen, P., & De Meersman, L. (1998b). Aging and the Stroop effect: A meta-analysis. *Psychology and Aging*, 13, 120-126.
- Vilkkki, J., Levänen, S., & Servo, A. (2002). Interference in dual-fluency tasks after anterior and posterior cerebral lesions. *Neuropsychologia*, 40, 340-348.
- Vilkkki, J., Virtanen, S., Surma-Aho, O., & Servo, A. (1996). Dual task performance after focal cerebral lesions and closed head injuries. *Neuropsychologia*, 34, 1051-1056.
- Wada, Y., Nanbu, Y., Koshino, Y., Yamagushi, N., & Hashimoto, T. (1998). Reduced interhemispheric EEG coherence in Alzheimer disease: Analysis during rest and photic stimulation. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 12, 175-181.
- Wager, T. D., & Smith, E. E. (2003). Neuroimaging studies of working memory: A meta-analysis. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 3, 255-274.
- Wager, T. D., Jonides, J., & Reading, S. (2004). Neuroimaging studies of shifting attention: a meta-analysis. *Neuroimage*, 22, 1679-1693.
- Waldemar, G., Bruhn, P., Kristensen, M., Johnsen, A., Paulson, O. B., & Lassen, N. A. (1994). Heterogeneity of neocortical cerebral blood flow deficits in dementia of the Alzheimer type: A [^{99m}Tc]-d,l-HMPAO SPECT study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 57, 285-295.
- Wallesch, C. W., Kornhuber, H. H., Kunz, T., & Brunner, R. J. (1983). Neuropsychological deficits associated with small unilateral thalamic lesions. *Brain*, 106, 141-152.
- Waltz, J. A., Knowlton, B. J., & Holyoak, K. J. (1998). Relational complexity, the central executive, and prefrontal cortex. *Behavioral and Brain Sciences*, 216, 846-847.
- Waltz, J. A., Knowlton, B. J., Holyoak, K. J., Boone, K. B., Back-Madruga, C., McPherson, S., et al. (2004). Relational integration and executive function in Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 18, 296-305.
- Waltz, J. A., Knowlton, B. J., Holyoak, K. J., Boone, K. B., Mishkin, F. S., de Menezes Santos, M., et al. (1999). A system for relational reasoning in human prefrontal cortex. *Psychological Science*, 10, 119-125.
- Watkins, O. C., & Watkins, M. J. (1977). Serial recall and the modality effect: Effects of word

- frequency. *Journal of Experimental Psychology: Human Learning and memory*, 3, 712-718.
- Wegner, D. M., & Zanakos, S. (1994). Chronic thought suppression . *Journal of Personality*, 62, 615-640.
- Weinberger, D. R. (1993). A connectionist approach to the prefrontal cortex. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 5, 241-253.
- Weingartner, H., Kaye, W., Smallberg, S. A., Ebert, M. H., Gillin, J. C., & Sitaram, N. (1981). Memory failures in progressive idiopathic dementia. *Journal of Abnormal Psychology*, 90, 187-196.
- Weissman, D. H., Giesbrecht, B., Song, A. W., Mangun, G. R., & Woldorff, M. G. (2003). Conflict monitoring in the human anterior cingulate cortex during selective attention to global and local object features. *Neuroimage*, 19, 1361-1368.
- Wilkinson, D. T., Halligan, P. W., Marshall, J. C., Büchel, C., & Dolan, R. J. (2001). Switching between the forest and the trees: Brain systems involved in local/global changed-level judgements. *Neuroimage*, 13, 56-67.
- Wilson, S. P., & Kipp, K. (1998). The development of efficient inhibition: Evidence from directed forgetting tasks. *Developmental Review*, 18, 86-123.
- Wojciulik, E., & Kanwisher, N. (1999). The generality of parietal involvement in visual attention. *Neuron*, 23, 747-764.
- Wolpert, D. M., Goodbody, S. J., & Husain, M. (1998). Maintaining internal representations: the role of the human superior parietal lobe. *Nature Neuroscience*, 1, 529-533.
- Wylie, G. R., Javitt, D. C., & Foxe, J. J. (2003). Task switching: a high-density electrical mapping study. *Neuroimage*, 20, 2322-2342.
- Wylie, G. R., Javitt, D. C., & Foxe, J. J. (2004). Don't think of a white bear: An fMRI investigation of the effects of sequential instructional sets on cortical activity in a task-switching paradigm. *Human Brain Mapping*, 21, 279-297.
- Yamauchi, H., Fukuyama, H., Harada, K., Nabatame, H., Ogawa, M., Ouchi, Y., et al. (1993). Callosal atrophy parallels decreased cortical oxygen and neuropsychological impairment in Alzheimer's disease. *Archives of Neurology*, 50, 1070-1074.
- Yee, P. L., Hunt, E., & Pellegrino, J. W. (1991). Coordination cognitive information: Task effects and individual differences in integrating information from several sources. *Cognitive Psychology*, 23, 615-680.
- Zacks, R. T., & Hasher, L. (1994). Directed ignoring. Inhibitory regulation of working memory. In D. Dagenbach & T. H. Carr (Eds.), *Inhibitory processes in attention, memory and language* (pp. 241-264). San Diego: Academic Press.
- Zacks, R. T., Hasher, L., & Radvansky, G. (1996). Studies of directed forgetting in older adults. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition*, 22, 143-156.
- Zhang, D., Zhang, X., Sun, X., Li, Z., Wang, Z., He, S., et al. (2004). Cross-modal temporal order memory for auditory digits and visual locations: An fMRI study. *Human Brain Mapping*, 22, 280-289.

Annexes